

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nosca-Méréprine 1 mg/ml, siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nosca-Méréprine bevat per ml siroop: 1 mg noscapine hydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekende effect: sacharose, methylparahydroxybenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nosca-Méréprine siroop is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van niet productieve hoest bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De tijdsduur tussen 2 doseringen dient minimaal 4 uur te bedragen.

Volwassenen

15-30 ml 3 tot 4 maal per dag (=24 uur). Maximale dagelijkse dosis is 120 ml.

Pediatrische patiënten

Kinderen vanaf 12 jaar

15 ml 4 tot 5 maal per dag (= 24 uur). Maximale dagelijkse dosis is 75 ml.

Kinderen van 6-12 jaar

15 ml 2 tot 4 maal per dag (=24 uur). Maximale dagelijkse dosis is 60 ml.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Nosca-Méréprine siroop is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bejaarden kunnen gevoeliger zijn door een vertraagde metabolisme van noscapine. Dosisreductie kan noodzakelijk zijn.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De drank dient ingenomen te worden met de bijgeleverde maatbeker.

De behandelingsduur zo kort mogelijk houden. Men zal trachten de dosis zo laag mogelijk te houden, zich baserend op het klinische effect.

Indien de hoest na 5 dagen niet verbetert bij de gebruikelijke dosis zal men niet systematisch de dosis verhogen maar de klinische situatie opnieuw evalueren.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ademhalingsinsufficiëntie van welke graad ook.
- Astmatisch hoesten.
- Kinderen jongeren dan 6 jaar.
- Gebruik tijdens de zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De productieve hoest, die een fundamenteel element is van de bronchopulmonaire verdediging, moet gerespecteerd worden. Het is niet nuttig antitussiva samen toe te dienen met expectorantia of mucolytica. Alvorens een antitussivum toe te dienen, dient men zich ervan te vergewissen dat andere oorzaken van hoest, dewelke een specifieke behandeling vereisen, werden onderzocht.

Noscapine is mogelijk porfyrinogeen vanwege het inhibitoire effect op cytochroom P450 (CYP2C9), en mag alleen gebruikt worden wanneer er geen veiliger alternatief voorhanden is (zie rubriek 4.5). Voorzorgsmaatregelen dienen in acht te worden genomen in het geval van kwetsbare patiënten.

De farmacokinetiek van warfarin kan ernstig beïnvloed worden wanneer noscapine tegelijkertijd wordt toegediend. Het is daarom noodzakelijk dat het INR voor de bloedstolling wordt gemonitord en de warfarin dosering wordt aangepast indien nodig. Dit geldt eveneens voor het gelijktijdige gebruik van andere CYP2C9 en CYP2C19 substraten met een nauwe therapeutische index (zie rubriek 4.5).

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen:

Gelijktijdig gebruik van Nosca-Méréprine siroop met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden.

Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten Nosca-Méréprine siroop gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

De aangegeven dosering dient niet overschreden te worden.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltasedeficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet samen gebruiken met alcohol of andere stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (bijvoorbeeld; sedativa, hypnotica, morfine-afgeleiden, neuroleptica of anxiolytica) wegens het gevaar voor potentialisatie.

Uit gegevens blijkt dat CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19 geremd worden door noscapine.

Dit kan invloed hebben op het effect van geneesmiddelen die door CYP3A4, CYP2C9 of CYP2C19 gemetaboliseerd worden, zoals;

- Antistollingsmiddelen (warfarine, fenprocoumon, acenocoumarol, clopidogrel).
- Anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital).
- Immunosuppressiva (tacrolimus, ciclosporine).
- Orale antidiabetica (tolbutamide, nateglinide, glibenclamide, glyburide, gliclazide, glimepiride, glipizide).
- Angiotensine-II-blokkers (losartan).
- Cytostatica (cyclophosphamide, ifosfamide, teniposide).

Gelijktijdig gebruik van noscapine met deze geneesmiddelen wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

Sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen: Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het gebruik van Nosca-Méréprine siroop gedurende de zwangerschap bij de mens. Nosca-Méréprine siroop mag niet worden gebruikt gedurende de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Noscapine wordt in zeer lage dosis uitgescheiden via de moedermelk. Deze dosis is wellicht te klein om effect te hebben op de zuigeling. Risico bij de zuigeling kan echter niet volledig worden uitgesloten. Vanwege een gebrek aan gedocumenteerde ervaring wordt Nosca-Méréprine siroop afgeraden tijdens de lactatie.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de voortplanting in dieren (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de potentiële effecten van noscapine op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Nosca-Méréprine siroop wordt afgeraden voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

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

Nosca-Méréprine siroop heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Hoewel noscapine theoretisch sufheid en lichte duizeligheid kan veroorzaken, gebeurt dit zelden bij therapeutische doseringen zoals gebruikt bij het onderdrukken van de hoestprikkel (zie rubriek 4.8 “bijwerkingen”).

Samen met sedativa en alcohol kan dit product soms slaperigheid veroorzaken. Dan is het niet aangeraden voertuigen te besturen of machinewerk dat hoge waakzaamheid vereist te verrichten.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend Overgevoeligheidsreacties waaronder rhinitis, conjunctivitis, huiduitslag, angio-oedeem.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden Lichte sufheid, duizeligheid.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden Misselijkheid.

Er zijn gevallen bekend van acute pijn in buik en borst. Het voorkomen hiervan kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:

Symptomen kunnen bestaan uit opwinding, verwarring, angst, huiduitslag, nausea, braken, duizeligheid, slaperigheid en histamine effecten zoals bronchoconstrictie, dyspneu, blozen, tachycardie en voorbijgaande hypotensie.

Overdosering is ook in verband gebracht met geneesmiddelmisbruik.

Na inname en absorptie van zeer hoge doseringen kunnen convulsies, coma en ademhalingsdepressie, optreden.

Behandeling:

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het voorkomen van absorptie door te laten braken en vervolgens water of limonade met geactiveerde kool te laten drinken.

- Maag ledigen. Gebruik van actieve kool is aangeraden. Bij grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd, met achterlating van geactiveerd kool en natriumsulfaat (laxans).
- Bij bevestigen van intoxicatie, zal men steeds hospitaliseren.
- In geval van ademhalingsdepressie is het antidotum Naloxone I.V., I.M. of S.C. aangewezen.
- Histamine-effecten antagoneren met adrenaline en/of antihistamine H1- receptorblokker.
- In geval van convulsies: benzodiazepine (diazepam I.V. of eventueel intrarectaal bij het kind).

Vocht- en elektrolytenbalans dienen op peil te worden gehouden. Verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hoestprikkeldepende middelen, met uitzondering van combinatiepreparaten met expectorantia; opiumalkaloïden en derivaten, ATC-code: R05D A07.

Werkingsmechanisme

Noscapine is een hoestmiddel met een centraal werkingsmechanisme.

Farmacodynamische effecten

Noscapine is een centraal aangrijpende hoestprikkeldepende stof zonder analgetisch effect: het blokkeert receptoren in de reflexcentra in het verlengde merg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Noscapine wordt nagenoeg volledig opgenomen, maar grotendeels presystematisch geëlimineerd. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 16 en 58%. Na 1 uur verkrijgt men een maximum spiegel in het bloed, die dan snel terugvalt.

Distributie

Noscapine passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta, en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het wordt 95% aan plasma albumine en alfa1-zuur glycoproteïne gebonden. De plasmaspiegel kent een bifasisch verloop, met een eliminatie halfwaardetijd van ongeveer 2,5 uur en half.

Biotransformatie

Noscapine wordt goed opgenomen door de weefsels en het verschijnt na enkele uren, hoofdzakelijk onder geconjugeerde vorm, in de urine. Noscapine wordt gemetaboliseerd door C-C bindingssplitsing tot de metabolieten meconine, cotamine en hydrocotamine. Bij O-demethylering verschijnen drie verschillende gemethyleerde vormen van noscapine.

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd bedraagt circa 4,5 uur. Eliminatie vindt voornamelijk in de lever plaats door oxidatieve demethylering gevolgd door conjugering. Daarna verschijnt de geconjugeerde vorm in de urine.

Noscapine wordt in zeer lage dosis uitgescheiden via de moedermelk. De verhouding melk/serum is 0.3. Deze dosis is wellicht te klein om effect te hebben op de zuigeling.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek is niet-lineair.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De werkingsduur van noscapine bedraagt ongeveer 6 uur. Gedurende de eerste zes uur wordt ongeveer 1% van de toegediende dosis ongewijzigd via de urine uitgescheiden. In de lever wordt de molecule geïnactiveerd door conjugatie.

Uit gegevens blijkt dat de AUC en Cmax voor de dagelijkse dosis van 300 mg bij de tabletformulering respectievelijk 6,57 h/µg/mg en 2,88 µg/mg zijn. Voor de dosis van 200 mg/ml bij de oplossingsformulering bedragen de AUC en Cmax respectievelijk 6,64 h/µg/mg en 4,06 µg/mg.

Op basis van de gegevens en de farmacokinetiek van noscapine kan het worden afgeleid dat de vastgestelde AUC en Cmax niet worden overschreden op de maximale dagelijkse dosis van 120 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de voortplanting in dieren. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur (E330), methylparahydroxybenzoaat (E218), natriumsacharinaat, sacharose, frambozenessence, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Na eerste opening is dit geneesmiddel 6 maanden houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles (bruin, glas) van 150 ml met kindveilige sluiting (witte schroefdop; PP).

Doorzichtige maatbeker van 15 ml (PP).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De dosis dient te worden afgemeten met de meegeleverde maatbeker.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vemedia Manufacturing B.V.
Verrijn Stuartweg 60
NL-1112 AX Diemen
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 528942

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2020