

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TUSSISEDAL, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Résinate de noscapine

Quantité correspondante en noscapine base 0,10000
g

Résinate de prométhazine

Quantité correspondante en prométhazine base
0,05000 g

Pour 100 ml de sirop.

Une 1/2 cuillère-mesure (graduation à 2,5 ml) contient 2,5 mg de noscapine, 1,25 mg de prométhazine.

Une cuillère-mesure (5 ml) contient 5 mg de noscapine, 2,5 mg de prométhazine.

Une cuillère à soupe (15 ml) contient 15 mg de noscapine, 7,5 mg de prométhazine.

Excipient(s) à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), métabisulfite de sodium (E223), jaune orangé S (E 110), saccharose.

Une 1/2 cuillère-mesure (graduation à 2,5 ml) contient 1,8 g de saccharose.

Une cuillère-mesure (5 ml) contient 3,6 g de saccharose.

Une cuillère à soupe (15 ml) contient 10,8 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 30 MOIS.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la noscapine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne maximum de noscapine associée à un

antihistaminique à ne pas dépasser est de:

- 60 mg chez l'adulte réparties en 4 prises.
- 0,5 mg/kg chez l'enfant réparties en 4 prises.

Les prises devront être espacées de 6 heures.

La posologie usuelle est de:

- Adulte: 1 cuillère à soupe par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 cuillères à soupe par jour.
- Sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique: la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.
- Enfant de plus de 30 mois, utiliser la cuillère mesure (graduation à 2,5 et 5 ml):

La posologie usuelle est de 1/2 cuillère-mesure (graduation à 2,5 ml) par 5 kg de poids de l'enfant.

La dose journalière sera répartie en 2 à 4 prises et seront espacées de 6 heures.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants:

- Antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants et notamment aux dérivés morphiniques, aux antihistaminiques, aux sulfites et aux parabens.
- En raison de la présence de noscapine:
 - o enfant de moins de 30 mois,
 - o insuffisance respiratoire,
 - o toux de l'asthmatique,
 - o en association avec les agonistes-antagonistes morphiniques (voir rubrique 4.5).
- En raison de la présence de prométhazine:
 - o hypersensibilité aux antihistaminiques,
 - o allaitement,
 - o antécédents d'agranulocytose,
 - o risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
 - o risque de glaucome par fermeture de l'angle.

Ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en association avec le sultopride (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Les toux productives qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire sont à respecter.

Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique.

Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Ce médicament contient du "sulfite" et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient un agent azoïque le jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.

Précautions d'emploi

- Liée à la présence de noscapine:

Prudence en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée.

- Liées à la présence de prométhazine:

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

La prométhazine doit être utilisée avec prudence:

- o 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.

- o Chez les sujets porteurs de certaines affections cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines. 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.

- o En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévères (en raison du risque d'accumulation).

En cas d'utilisation chez l'enfant, il convient d'éliminer un asthme bronchique ou un reflux gastro-œsophagien avant d'utiliser la noscapine et la prométhazine.

La prise de boissons alcoolisées et de médicament contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5) est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.

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

- Liée aux excipients:

Ce médicament contient 3,6 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml et 10,8 g de saccharose par cuillère à soupe (15 ml) dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète.

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

Compte-tenu de la présence d'une résine carboxylique neutre dans la composition de ce médicament, son absorption se fera à distance d'autres thérapeutiques (plus de 2 heures si possible).

Associations contre-indiquées

LIEE A LA PRESENCE DE NOSCAPINE :

+ Agonistes - Antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées

- Liée à la présence de noscapine et de prométhazine :

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux et des antihistaminiques H₁. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boisson alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- Liée à la présence de prométhazine :

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

Associations à prendre en compte

- Liée à la présence de noscapine:

+ Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs)

Dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques en particulier chez le sujet âgé.

- Liée à la présence de noscapine et de prométhazine:

+ Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, 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.

- Liée à la présence de prométhazine:

+ Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques)

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

+ 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 (1^{er} trimestre):

Chez l'animal, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse pour la noscapine et la prométhazine.

En clinique:

o Il n'y a pas de données épidémiologiques disponibles pour la noscapine et à ce jour, aucun effet nocif particulier n'a été signalé.

o L'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou f?totoxique particulier à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

- Aspect f?totoxique (2^{ème} et 3^{ème} trimestres):

Chez les nouveaux-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique comme la prométhazine ont été rarement décrits:

o des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale...),

- o des syndromes extrapyramidaux.

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 par la suite, que si nécessaire (indication formelle relevant d'un antitussif central) en se limitant 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 et la noscapine passent dans le lait maternel. La présence de prométhazine conditionne la conduite à tenir pendant l'allaitement. 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 (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la noscapine ou de la prométhazine sur la fertilité chez l'Homme.. Les études noncliniques disponibles avec la prométhazine ont montré un effet sur la fertilité chez le rongeur (voir rubrique 5.3).

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

- Liés à la noscapine:

- o Possibilité de :

- § constipation,

- § somnolence.

- o Rarement :

- § états vertigineux,

- § nausées, vomissements,

- § bronchospasme, réactions cutanées allergiques.

- Liés à la prométhazine :

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

o Affections du système nerveux :

§ sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement,

§ effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, 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 (plus fréquent chez le sujet âgé),

§ incoordination motrice, tremblements,

§ confusion mentale, hallucinations,

§ plus rarement, mais notamment chez l'enfant, effets à type d'excitation: agitation, nervosité, insomnie,

§ syndrome malin des neuroleptiques, hyperactivité psychomotrice (fréquence indéterminée).

o Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

§ ?dème, plus rarement ?dème de Quincke,

§ choc anaphylactique,

§ photosensibilisation.

o Affections hématologiques et du système lymphatique :

§ leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle,

§ thrombocytopénie (fréquence indéterminée),

§ anémie hémolytique.

o Affections cardiaques :

§ allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes (fréquence indéterminée).

o Affections psychiatriques :

§ hallucinations, agressivité (fréquence indéterminée).

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

4.9. Surdosage

- Signes d'un surdosage:

- o En noscapine: nausées, vomissements, vertiges, nervosité, agitation, confusion, somnolence.

En cas de surdosage massif: coma, dépression respiratoire, convulsions.

- o En prométhazine: convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant), troubles de la conscience, coma.

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

- Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTITUSSIF OPIACE, ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : R (système respiratoire)

Noscapine: Dérivé opiacé, antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne ni dépression des centres respiratoires, ni accoutumance, ni toxicomanie.

Prométhazine : Antihistaminique H₁, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, 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).

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 bronches, l'intestin, et les vaisseaux.

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive, qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques ainsi que ceux d'autres bronchodilatateurs comme les aminés sympathomimétiques auxquelles ils sont souvent associés.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40%.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1,5 à 3 heures.

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%.

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

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.

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, sulfoxyde notamment, représentent environ 20% de la dose.

Variation physiopathologique: risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

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 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

Polysorbate 85, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), métabisulfite de sodium (E223), huile essentielle d'orange, jaune orangé S (E110), gomme adragante, saccharose, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 ou 250 ml en flacon en verre brun de type III, fermé par un bouchon en polyéthylène avec cuillère-mesure en polystyrène graduée à 2,5 ml et 5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Agiter le flacon avant emploi.

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

LABORATOIRES DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE

181-183 RUE ANDRE KARMAN

93300 AUBERVILLIERS

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

- 340009 316 050 8 9: 125 ml en flacon (verre brun) + cuillère-mesure (polystyrène).

- 340009 325 945 4 2: 250 ml en flacon (verre brun) + cuillère-mesure (polystyrène).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.