

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bronchosedal Dextromethorphan 2 mg/ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromhydrate de dextrométhorphane 2 mg/ml.

Excipients à effet notoire : du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) (3,5 mg/5 ml), du parahydroxybenzoate de propyle (E216) (0,875 mg/5 ml), du sorbitol (E420) (931 mg/5 ml), de l'éthanol (2,81 mg/5 ml), du propylène glycol (40 mg/5 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bronchosedal Dextromethorphan est indiqué pour le traitement symptomatique d'une toux gênante, non productive chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce sirop est exempt de sucre et peut être utilisé par les diabétiques.

Le sirop ne doit être pris qu'en présence de symptômes de toux sèche. La posologie maximale est indiquée ci-dessous. Son utilisation doit donc rester limitée à la période la plus courte possible et la dose doit être la plus faible possible. Un intervalle d'au moins 4 heures doit être observé entre 2 prises successives.

Posologie

Adultes et enfants à partir de 12 ans

La dose recommandée de dextrométhorphane est de 20 mg (10 ml) toutes les 4 heures ou de 30 mg (15 ml) toutes les 6 à 8 heures (voir la graduation de sur la mesurette), selon les besoins.

La dose quotidienne maximale recommandée de dextrométhorphane est de 120 mg (60 ml) à prendre sur une période de 24 heures, en doses fractionnées ne dépassant pas 30 mg (15 ml).

Population pédiatrique

Enfants de 6 à 12 ans

La dose recommandée de dextrométhorphane est de 5 ml de sirop (voir graduation de 5 ml sur la mesurette), 4 à 6 fois par jour, selon les besoins. La dose quotidienne maximale recommandée de dextrométhorphane est de 60 mg (30 ml) à prendre sur une période de 24 heures, en doses fractionnées ne dépassant pas 10 mg (5 ml).

Ne pas administrer aux enfants de moins de 6 ans.

Sujets âgés et patients souffrant d'une insuffisance hépatique

Chez les patients âgés ou les patients présentant une insuffisance hépatique, la posologie doit être réduite de moitié.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque conditionnement de Bronchosedal Dextromethorphan inclut une mesurette graduée (avec graduations à 5 ml et 10 ml).

Le flacon de sirop doit être ouvert comme suit :

Poussez sur le bouchon à visser en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles graves de la fonction hépatique.
- Insuffisance respiratoire.
- Toux de l'asthmatique.
- Traitement concomitant par des inhibiteurs de la MAO ou si leur prise date de moins de 2 semaines, voir rubrique 4.5.
- Enfants de moins de 6 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prise de Bronchosedal Dextromethorphan doit être évitée si le patient prend de l'alcool, des substances qui inhibent le système nerveux central, ou des médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Le bromhydrate de dextrométhorphane ne peut pas être utilisé pour la toux persistante ou chronique telle qu'elle se manifeste en cas de tabagisme, de bronchite chronique, d'asthme bronchique, d'emphysème, ou si la toux s'accompagne de sécrétions excessives (glaires), sauf si un médecin l'a recommandé.

La toux productive, qui est un élément fondamental des défenses bronchopulmonaires, ne peut pas être inhibée. Un expectorant ou un mucolytique ne peut pas être administré en même temps qu'un antitussif. Avant d'administrer un antitussif, on s'assurera que les causes de la toux exigeant un traitement spécifique ont été recherchées.

Au cas où la toux persisterait après 5 jours et/ou en présence de fièvre ou de nouveaux symptômes, un médecin doit être consulté. La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement. Des cas d'abus et de dépendance au dextrométhorphane ont été rapportés. Une extrême prudence est recommandée pour les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que pour les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou de consommation de substances psychoactives. Le dextrométhorphane est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population générale sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphane. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi rubrique 4.5). Les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou qui prennent d'autres médicaments doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant l'utilisation.

Une interaction est possible avec les IMAO, voir rubrique 4.3.

Syndrome sérotoninergique

Des effets sérotoninergiques, incluant le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec le dextrométhorphan lors d'administration concomitante d'agents sérotoninergiques, tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)) et les inhibiteurs du CYP2D6.

Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, le traitement par Bronchosedal Dextromethorphan doit être interrompu.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Ces patients doivent être suivis par un médecin.

Population pédiatrique

Des effets indésirables graves peuvent se produire chez les enfants en cas de surdosage, notamment des troubles neurologiques. Veillez à informer les personnes prodiguant les soins de ne pas dépasser le dosage recommandé.

Ce médicament contient 931 mg de sorbitol (E420) par 5 ml de sirop, équivalent à 186,2 mg par ml. Le sorbitol est une source de fructose. Les patients atteints de certaines affections héréditaires rares telles qu'une intolérance au fructose ne doivent pas utiliser ce médicament. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

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

Ce produit contient également 40 mg de propylène glycol par 5 ml, équivalent à 8 mg par ml.

Ce médicament contient 2,81 mg d'alcool (éthanol) par 5 ml. La quantité en 5 ml dose de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 ml, c.-à.-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- Les patients ne peuvent pas utiliser le bromhydrate de dextrométhorphan en même temps qu'un traitement par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par des IMAO : risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.3).
- Alcool (boissons alcoolisées ou médicaments contenant de l'alcool) : risque d'augmentation de l'effet sédatif. Autres substances qui inhibent le système nerveux central : analgésiques de type morphinique, antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, benzodiazépines, barbituriques, clonidine et substances apparentées : risque d'aggravation de la dépression du système nerveux central, en particulier la dépression respiratoire en cas d'association avec d'autres dérivés morphiniques.
- Le dextrométhorphan est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphan jusqu'à des valeurs plusieurs fois supérieures à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables du dextrométhorphan (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et dépression respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 incluent la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan ont augmenté jusqu'à 20 fois,

entraînant une augmentation de la survenue d'effets indésirables du dextrométhorphan au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, le flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol, la perphénazine et la thioridazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphan. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphan ne peut être évitée, le patient doit être surveillé et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphan.

- La prise de Bronchosedal Dextromethorphan doit être évitée si le patient prend de l'alcool, des substances qui inhibent le système nerveux central, ou des médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou seulement un nombre limité de données (moins de 300 résultats de grossesse) sur l'utilisation du dextrométhorphan chez la femme enceinte. Les résultats des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects en termes de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Bronchosedal Dextromethorphan pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le bromhydrate de dextrométhorphan ou son métabolite actif, le dextrométhorphan, est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés ou nourrissons allaités ne peut être exclu. Il convient de décider s'il faut suspendre l'allaitement ou si le traitement par Bronchosedal Dextromethorphan doit être arrêté ou ne doit pas être instauré ; dans ce contexte, l'avantage de l'allaitement maternel pour l'enfant doit être mis en balance avec l'avantage du traitement pour la mère.

Les patientes enceintes ou qui allaitent doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant l'utilisation.

Fertilité

Aucune donnée disponible.

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

Aux posologies recommandées, Bronchosedal Dextromethorphan n'a pas d'influence ou seulement une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il convient d'être prudent en cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines en raison du risque de somnolence et de sensation de vertige.

4.8 Effets indésirables

Ci-dessous figure un relevé des effets indésirables qui ont été identifiés avec le dextrométhorphan au cours des essais cliniques, des études épidémiologiques et du suivi post-commercialisation. Les fréquences sont indiquées en fonction de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau : un certain nombre d'effets indésirables ont été identifiés au cours des essais cliniques et des études épidémiologiques, aux fréquences indiquées ci-dessous. Toutefois, certains de ces
--

effets indésirables ont été signalés spontanément dans le cadre du suivi post-commercialisation. Une fréquence n'a alors pas pu être déterminée sur la base des données disponibles et ces cas ont donc été classés dans la catégorie de fréquence « fréquence indéterminée ».	
<i>Classe de systèmes d'organes</i>	
<i>Catégorie de fréquence</i>	<i>Effet indésirable</i>
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Angio-œdème ^a Prurit ^a Rash ^a Urticaire ^a
Très rare	Bronchospasmes
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Insomnie ^a
Très rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Sensation vertigineuse ^a Hyperactivité psychomotrice ^a Somnolence
Très rare	Agitation Céphalée
Affections oculaires	
Très rare	Mydriase
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Douleurs abdominales Diarrhée ^a Nausées ^a Vomissements ^a
Très rare	Constipation

^a Ces effets indésirables ont été signalés spontanément dans le cadre du suivi post-commercialisation.

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 :

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (www.notifieruneffetindesirable.be; adr@afmps.be).

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes :

Chez certaines personnes très sensibles qui conduisent un véhicule ou qui manipulent des machines, une dose plus forte peut réduire la vigilance en raison du risque de somnolence et de vertige. La consommation simultanée d'alcool peut amplifier cette action.

On a décrit quelques cas d'intoxication par de très hautes doses de bromhydrate de dextrométhorphan (à partir de 20 fois la dose thérapeutique).

Un surdosage de dextrométhorphan peut être associé à des nausées, des vomissements, une dystonie, de l'agitation, de la mydriase, rétention d'urine, une confusion, de la somnolence, une torpeur, du nystagmus, de la cardiotoxicité (tachycardie, hypertension, ECG anormal, dont allongement de l'intervalle QTc), de l'ataxie, une psychose toxique avec des hallucinations visuelles, de l'hyperexcitabilité.

En cas de surdosage massif, les symptômes suivants peuvent être observés : coma, dépression respiratoire, convulsions, syndrome sérotoninergique.

En cas de surdosage massif, une hospitalisation immédiate est nécessaire.

Prise en charge :

- Du charbon activé peut être administré aux patients asymptomatiques ayant ingéré des surdosages de dextrométhorphan dans l'heure précédente.
- Pour les patients ayant ingéré du dextrométhorphan et qui sont sous sédation ou comateux, l'administration de naloxone peut être envisagée aux dosages habituels pour le traitement d'une overdose d'opioïdes. Des benzodiazépines pour les convulsions, ainsi que des benzodiazépines et des mesures de refroidissement externe pour l'hyperthermie due au syndrome sérotoninergique peuvent être utilisées.

Intoxication chronique : une intoxication aux bromures est possible en cas d'usage chronique de sels de bromhydrate de dextrométhorphan ou en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments contenant des bromures.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations de la toux et du rhume, alcaloïdes de l'opium et leurs dérivés, code ATC : R05DA09

Le dextrométhorphan est l'isomère dextrogyre du 3-méthoxy-N-méthylmorphinane.

C'est un dérivé synthétique de la morphine qui, contrairement à son isomère lévogyre, n'a pas d'effets analgésiques. Le dextrométhorphan est un antitussif non-narcotique à action centrale qui est utilisé pour le traitement symptomatique de la toux provoquée par une irritation mineure du larynx, de la trachée et des bronches. Le produit est proposé pour le traitement de la toux chronique, non productive. À très hautes doses, le dextrométhorphan peut cependant déprimer le centre respiratoire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pour des raisons de différences individuelles dans le métabolisme du bromhydrate de dextrométhorphan, les valeurs pharmacocinétiques sont très variables. La conversion du bromhydrate de dextrométhorphan en dextrométhorphan est perturbée chez les patients ayant un déficit génétique de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. On estime que ce déficit touche jusqu'à 10 % de la population.

Absorption

Le bromhydrate de dextrométhorphan est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal après administration orale. Des concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2 à 2,5 heures. Après une dose orale unique de 60 mg, les métaboliseurs rapides ont atteint une concentration plasmatique maximale moyenne de $5,2 \pm 1,8$ ng/ml. Après une dose orale unique de 30 mg, les métaboliseurs lents ont atteint une concentration plasmatique maximale moyenne de $33 \pm 8,2$ ng/ml. La concentration maximale moyenne du métabolite actif dextrométhorphan était de 879 ± 60 ng/ml chez les métaboliseurs rapides et n'a pas été détectée chez les métaboliseurs lents.

L'effet antitussif débute 15 à 30 minutes après l'administration orale et dure environ 3 à 6 heures.

Distribution

On ne dispose d'aucune analyse détaillée de la distribution du bromhydrate de dextrométhorphan administré par voie orale.

Biotransformation

Après administration par voie orale, le dextrométhorphan subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et important. Chez le volontaire sain, la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYP2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype. Différents phénotypes d'oxydation ont été observés à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Du dextrométhorphan non métabolisé, conjointement avec les trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphan (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), le 3-hydroxymorphinane et le 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.

Le dextrorphan, qui exerce également une action antitussive, est le principal métabolite. Certains sujets présentent un métabolisme ralenti conduisant à la présence prédominante de dextrométhorphan inchangé dans le sang et les urines.

Elimination

La demi-vie d'élimination du bromhydrate de dextrométhorphan est de $3,4 \pm 0,5$ heures et $29,5 \pm 8,4$ heures, respectivement chez les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents.

La clairance corporelle totale chez les métaboliseurs rapides est de 1.575 ± 658 ml/min⁻¹/kg⁻¹, comparativement à $\sim 3,9 \pm 1,4$ ml/min⁻¹/kg⁻¹ chez les métaboliseurs lents.

Le bromhydrate de dextrométhorphan est excrété sous forme de produit inchangé ou sous forme de métabolites déméthylés via les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques (issues des études conventionnelles de toxicité en administration répétée et en administration unique) n'ont pas révélé de génotoxicité, de carcinogénicité, de toxicité sur la reproduction ou le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharine sodique (E954), sorbitol cristallisant à 70 % (E420), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), propylène glycol (E1520), arôme de pêche (contient de l'éthanol), eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucune précaution particulière de conservation n'est requise pour ce médicament.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

180 ml ou 200 ml de sirop en flacon de PET, muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants avec une mesurette en polypropylène.

La mesurette est graduée à 5 ml et 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA

Michel De Braeystraat 52

2000 Antwerpen

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :

BE439345

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2014100323

Numéro national 180 ml : 0790801

Numéro national 200 ml : 0763883

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

Date de première autorisation : le 20 juin 2013

Date de dernier renouvellement : le 17 avril 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2023

Date d'approbation : 12/2023