

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bronchosedal Dextromethorphan Unidose 15 mg solution buvable en sachet.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un sachet de 5 ml contient 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

Excipients à effet notable : Un sachet de 5 ml contient 900 mg de fructose, 4700 mg de sorbitol, 8,83 mg de propylène glycol et moins de 100 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en sachet.

La solution buvable est limpide, incolore à jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des toux non productives (toux sèche et irritante).

Bronchosedal Dextromethorphan Unidose est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et à l'adolescent âgé de 12 ans ou plus :

Un sachet de 5 ml contient 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

La dose individuelle de bromhydrate de dextrométhorphane est de 15 ou 30 mg. La dose quotidienne maximale est de 120 mg.

- Prendre un sachet de 5 ml ou deux sachets de 5 ml maximum à chaque fois.
- Répéter au besoin 3 ou 4 fois par jour (toutes les 4 à 6 heures).
- Ne pas dépasser 120 mg ou huit sachets de 5 ml par jour.

Sujets âgés ou sujets insuffisants hépatiques : La dose initiale doit être la moitié de la dose recommandée.

Le traitement ne doit être utilisé qu'en cas de toux, sans dépasser les doses recommandées.

Le traitement doit être de courte durée (pas plus de 5 jours).

Enfants de moins de 12 ans :

Bronchosedal Dextromethorphan Unidose ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

Ouvrir le sachet en le déchirant et boire directement la solution.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Toux asthmatique.
- Toux productive.
- Patient souffrant d'insuffisance respiratoire ou risquant de développer une insuffisance respiratoire (affections respiratoires telles que l'asthme, la BPCO, la pneumonie).
- Utilisation en association avec des antidépresseurs IMAO ou 14 jours après l'arrêt des IMAO,
- Utilisation concomitante ou pendant 2 semaines après l'arrêt des médicaments suivants :
 - o Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)
 - o Bupropion
 - o Linézolide
 - o Procarbazine(voir rubrique 4.5).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique : compte tenu du métabolisme hépatique du dextrométhorphan, la prudence est recommandée chez les patients dont la fonction hépatique est réduite (voir rubrique 4.2).

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

Les expectorants ou mucolytiques ne doivent pas être utilisés en même temps que ce médicament antitussif.

Si la toux ne réagit pas à un antitussif administré à la dose habituelle, ne pas augmenter la dose mais réévaluer l'état clinique.

Ne pas utiliser ce médicament pour la toux persistante ou chronique due au tabagisme, à l'asthme ou à l'emphysème, ou lorsqu'elle s'accompagne de sécrétions abondantes car elle peut nuire à l'expectoration et augmenter la résistance des voies respiratoires.

Ne pas dépasser les doses recommandées.

Si l'état de santé du patient empire ou que la toux dure plus de 5 jours, s'accompagne d'une forte fièvre, d'une éruption cutanée ou de maux de tête persistants, consulter un médecin.

L'administration de dextrométhorphan pouvant provoquer la production d'histamine, le médicament doit être évité chez les patients atteints de dermatite atopique.

Le dextrométhorphan doit être évité chez les patients sous sédatif ou affaiblis ainsi que ceux confinés à la position couchée.

Population pédiatrique

Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 12 ans.

Population adolescente (12 à 18 ans)

Des cas d'abus et de dépendance au dextrométhorphan 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 dextrométhorphan peut provoquer des hallucinations à des doses supra-thérapeutiques. Des cas d'abus de consommation à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec de l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients ayant des antécédents de consommation de drogues ou de substances psychoactives. L'apparition de ces signes ou symptômes suggérant qu'un patient abuse du dextrométhorphan doit faire l'objet d'un contrôle minutieux.

Le dextrométhorphan est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est déterminée génétiquement. Près de 10 % de la population sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients utilisant de manière concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent ressentir des effets renforcés et / ou prolongés du dextrométhorphan. La prudence est donc de rigueur chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 ou qui utilisent des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi la rubrique 4.5).

En raison de l'éventuelle production d'histamine, le bromhydrate de dextrométhorphan doit être évité en cas de mastocytose.

En cas de toux grasse produisant beaucoup de mucus (par exemple, chez les patients souffrant de bronchiectasie et de fibrose kystique) ou chez les patients souffrant de maladies neurologiques associées à un réflexe de toux fortement réduit (comme les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson et la démence), le traitement antitussif à base de bromhydrate de dextrométhorphan doit être administré avec une prudence particulière et uniquement après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Le bromhydrate de dextrométhorphan doit être utilisé avec prudence et uniquement après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque chez les patients atteints de glaucome, hyperplasie bénigne de la prostate, sténose digestive et génito-urinaire.

Le bromhydrate de dextrométhorphan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, d'hyperthyroïdie, de diabète et d'épilepsie.

La consommation de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée pendant le traitement (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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 Unidose doit être interrompu.

Avertissements relatifs aux excipients

Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par sachet.

Ce médicament contient du fructose et du sorbitol (qui est une source de fructose). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

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

Combinaisons contre-indiquées

+ IMAO non sélectifs

Risque d'apparition de symptômes de syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, transpiration, tremblements, confusion, voire coma.

+ IMAO sélectifs (moclobémide, toloxatone)

Par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs. Risque d'apparition de symptômes de syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, transpiration, tremblements, confusion, voire coma.

Combinaisons non recommandées

+ Alcool et autres déprimeurs du système nerveux central

Augmentation de l'effet sédatif des antitussifs d'action centrale. L'altération de la vigilance peut affecter la capacité d'une personne à conduire et à utiliser une machine.

Éviter les boissons alcoolisées et autres médicaments contenant de l'alcool.

Combinaisons à prendre en compte

+ Autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

Dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) due aux effets dépressifs des morphiniques, en particulier chez les personnes âgées.

+ Quinidine

La quinidine augmente les concentrations sanguines de dextrométhorphan, lequel peut atteindre des niveaux toxiques.

+ Inhibiteurs du CYP2D6

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 à des niveaux plusieurs fois supérieurs à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'effets toxiques liés au dextrométhorphan (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et détresse 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 de la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan ont augmenté jusqu'à 20 fois, entraînant une augmentation de la survenue d'effets indésirables liés au 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 faire l'objet d'un suivi et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphan.

En cas d'utilisation concomitante avec de la fluoxétine, le métabolisme du dextrométhorphan peut être inhibé avec un risque d'intoxication de type morphinique. La réaction inverse est également possible, entraînant un risque de syndrome sérotoninergique (confusion mentale, agitation, hyperreflexie, sudations, myoclonies,...). Les métaboliseurs lents présentent plus de risque d'intoxication au dextrométhorphan dans le cas d'un traitement associé à de la fluoxétine.

Ne pas administrer avec du jus de pamplemousse ou de l'orange amère sous peine d'augmenter et de maintenir des taux plasmatiques élevés de dextrométhorphan en agissant comme inhibiteurs du cytochrome P-450 (CYP2D6 et CYP3A4).

+ Sécrétolytiques

Si le dextrométhorphan est utilisé en combinaison avec des sécrétolytiques chez les patients souffrant déjà d'une maladie pulmonaire comme la fibrose kystique et la bronchiectasie et concernés par une hypersécrétion de mucus, un réflexe de toux réduit peut conduire à une accumulation grave de mucus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En pratique clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur un petit nombre de femmes semblent exclure tout effet de malformation spécifiquement lié au dextrométhorphan.

En fin de grossesse, des doses élevées, même pour un traitement à court terme, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Durant les trois derniers mois de la grossesse, la consommation chronique de dextrométhorphan par la mère, quelle que soit la dose, peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Les études chez l'animal sont insuffisantes concernant la toxicité lors de la reproduction (voir rubrique 5.3).

La prise occasionnelle de dextrométhorphan ne doit être envisagée qu'en cas d'absolue nécessité.

Ce médicament n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse.
Le dextrométhorphan doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation minutieuse des avantages et des risques et seulement à titre exceptionnel.

Allaitement

Le dextrométhorphan est excrété dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été relevés chez les nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs avec effet sur le système nerveux central à doses supratherapeutiques.

Par conséquent, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a aucun effet rapporté de la prise de dextrométhorphan sur la fertilité.
L'expérience préclinique est limitée (rubrique 5.3).

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

Ce médicament a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les conducteurs et les personnes qui utilisent des machines doivent particulièrement faire attention au risque de somnolence et de vertiges liés à la prise de ce traitement.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables (convention MeDRA) sont indiquées ci-dessous

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

- Réactions d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, prurit, éruption cutanée et érythème (fréquence indéterminée)

Affections psychiatriques

- Des cas d'hallucinations et de dépendance ont été rapportés chez les personnes abusant de dextrométhorphan (très rare)

Affections du système nerveux

- Somnolence (très rare)
- Confusion (fréquence indéterminée)
- Étourdissements (fréquent)

Affections oculaires

- Mydriase (fréquence indéterminée)

Affections gastro-intestinales

- Nausées (fréquent)
- Vomissements (fréquent)
- Constipation (fréquence indéterminée)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Éruption fixe d'origine médicamenteuse (fréquence indéterminée)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fatigue (fréquent)

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.afmps.be; adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu, Link : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>.

En outre, les professionnels de la santé doivent signaler tout cas d'abus ou de dépendance grave sur le site web www.afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes :

Un surdosage de dextrométhorphan peut être associé à des nausées, des vomissements, une dystonie, de l'agitation, une confusion, de la somnolence, une torpeur, du nystagmus, de la cardiotoxicité (tachycardie, 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.

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antitussifs, sauf associations aux expectorants ; alcaloïdes de l'opium et dérivés, code ATC : R05DA09

Dérivé morphinique antitussif d'action centrale.

Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance. À fortes doses, il peut provoquer une dépression respiratoire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bromhydrate de dextrométhorphan est bien absorbé dans l'appareil digestif et le C_{max} est atteint au bout de 2 heures suivant l'administration. Les effets commencent au bout de 15 à 30 minutes et durent 6 heures.

Distribution

Le bromhydrate de dextrométhorphan est métabolisé différemment dans le foie et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.

Biotransformation

Après administration par voie orale, le dextrométhorphan subit un métabolisme de premier passage rapide et important dans le foie. Chez le volontaire sain, la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYD2D6 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. Le dextrométhorphan non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrophan (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.

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

Élimination

La demi-vie d'élimination du dextrométhorphan est comprise entre 1,4 et 3,9 heures et celle du métabolite dextrophan entre 3,4 et 5,6 heures ; la demi-vie d'élimination peut atteindre 45 heures chez les métaboliseurs lents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée clinique indiquant que les résultats chez l'animal sont pertinents pour la thérapie humaine. Les différences de dosage et de métabolisme du médicament rendent difficile l'extrapolation des données animales à l'homme.

Des effets dans des études non cliniques (ataxie, difficulté respiratoire, changements posturaux, léthargie et larmolement) ont uniquement été observés à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale, montrant ainsi une faible pertinence pour une application clinique.

À fortes doses et à long terme, des changements histologiques se sont produits au niveau du foie, des reins et des poumons, réduisant ainsi la courbe de croissance et l'anémie transitoire chez les rats traités avec du dextrométhorphan sous forme orale.

Aucune conclusion pertinente n'a été tirée au niveau de la génotoxicité et de la toxicité pour la reproduction et des études de développement menées avec le dextrométhorphan.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Fructose

Glycérol

Eau purifiée

Sorbitol (E420)

Léger arôme de citron (substance aromatisante, préparations aromatisantes naturelles, substances aromatisantes naturelles, alcool éthylique, propylène glycol E1520).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucune précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution buvable en sachet, sachet de 5 ml (polyéthylène téréphtalate/aluminium/copolymère d'oléfine cyclique).

Boîtes de 12, 15 et 20 sachets.

Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Johnson & Johnson Consumer NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE505653

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

Date de première autorisation : 08 février 2021

Date de dernier renouvellement : 27 juillet 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Juillet 2021

Date d'approbation : 07/2021

v5.0_b3.0