

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DEXTROMETHORPHANE BIOGARAN 1,5 mg/mL SANS SUCRE, solution buvable
édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique**

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromhydrate de dextrométhorphane 1,5
mg

Pour 1 mL de solution buvable.

Un godet doseur de 15 mL contient 22,5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

Un godet doseur de 5 mL contient 7,5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

Un godet doseur de 2,5 mL contient 3,75 mg de bromhydrate de dextrométhorphane

Excipients à effet notoire : maltitol liquide, benzoate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution de couleur jaune brun.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours).

La posologie habituelle du dextrométhorphane est :

- chez l'enfant de plus de 30 mois : 0,25 mg/kg/prise, soit 1 mg/kg/jour
- chez l'adulte, 15 à 30 mg par prise. Ne pas dépasser 120 mg par jour

A répartir en 3 à 4 prises espacées d'au moins 4 heures.

Chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 15 ans : 15 mL, 3 à 4 fois par jour, sans dépasser 6 doses de 15 mL par jour, un godet doseur de 15 mL contient 22,5 mg de dextrométhorphane.

Les prises devront être espacées d'au moins 4 heures.

Chez l'enfant :

- chez l'enfant de 30 mois à 6 ans : 13 à 20 mg de dextrométhorphanes par jour soit, 2,5 mL 4 à 6 fois par jour selon l'âge.
- chez l'enfant de 6 ans à 12 ans : 20 à 35 mg de dextrométhorphanes par jour soit, 5 mL 3 à 4 fois par jour selon l'âge.
- chez l'enfant de 12 ans à 15 ans : 35 à 50 mg de dextrométhorphanes par jour soit, 5 mL 4 à 6 fois par jour selon l'âge.

En cas d'insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance respiratoire,
- Toux de l'asthmatique,
- Association avec le cinacalcet ou avec les antidépresseurs de type IMAO irréversibles (voir rubrique 4.5),
- Enfants de moins de 30 mois,
- Allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.

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.

La prise de ce médicament est déconseillée avec les IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène, ou avec l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).

La prise d'alcool (boissons ou comme excipient) est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Le dextrométhorphanes peut entraîner des hallucinations à des doses supratherapeutiques. Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphanes à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool et de dépendance au dextrométhorphanes ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage

abusif ou détourné de dextrométhorphanes doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Syndrome sérotoninergique

Des effets sérotoninergiques, incluant le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec le dextrométhorphanes 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 DEXTROMETHORPHANE BIOGARAN doit être interrompu.

Le dextrométhorphanes 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 dextrométhorphanes. 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).

En cas d'insuffisance hépatique, la posologie sera diminuée de 50 % et pourra éventuellement être augmenté d'un quart, en fonction de la tolérance et des besoins.

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.

Excipients

Ce médicament contient du maltitol liquide. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 2,50 mg de benzoate de sodium pour 1 mL de solution buvable.

Le benzoate de sodium peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

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

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

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ IMAO irréversibles

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

+ Cinacalcet

Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de dextrométhorphan avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ IMAO-A réversibles, linézolide et bleu de méthylène

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du dextrométhorphan. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres 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.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs (cf. paragraphe introductif)

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

+ Analgésiques morphiniques agonistes

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Méthadone

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Barbituriques, benzodiazépines et apparentés

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ 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 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 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 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 et la perphénazine 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien que le dextrométhorphanne soit largement utilisé depuis de nombreuses années, les données cliniques disponibles sur son utilisation pendant la grossesse sont limitées. Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Cependant l'administration d'antitussif d'action centrale en fin de grossesse, à des posologies élevées, même en traitement bref, est susceptible d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphanne par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En conséquence, l'utilisation ponctuelle du dextrométhorphanne ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Le dextrométhorphanne et son métabolite actif (dextrorphanne) passent dans le lait maternel. La dose observée chez l'enfant allaité correspond à moins de 1 % de la dose administrée de dextrométhorphanne chez la mère. Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses supra-thérapeutiques.

En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'impact sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données sur les effets du dextrométhorphanne sur la fertilité chez l'Homme.

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 et de vertiges attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

- Vertiges, somnolence,
- Nausées, vomissements, constipation,
- Réactions allergiques : à type d'éruption prurigineuse, urticaire, ?dème de Quincke, exceptionnellement, bronchospasme,
- En raison de la présence de maltitol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf. rubrique 4.4).

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/>

De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

Symptômes et signes

Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est possible.

Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, dystonie, cardiotoxicité (tachycardie, ECG anormal, dont allongement de l'intervalle QTc) et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, une psychose toxique avec des hallucinations visuelles, nystagmus, somnolence, torpeur, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.

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

Prise en charge

En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :

- Du charbon activé peut être administré aux patients asymptomatiques ayant ingéré des surdosages de dextrométhorphanes dans l'heure précédente.
- Pour les patients ayant ingéré du dextrométhorphanes 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.

Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.

Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (voir rubrique 4.4.).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTITUSSIFS, SAUF ASSOCIATIONS AUX EXPECTORANTS, ALCALOÏDES DE L'OPIUM ET DERIVES, 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le dextrométhorphan est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie, et excrété sous forme inchangée ou sous forme de métabolite déméthylé.

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. 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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le rat, il n'a pas été montré d'effet sur la fertilité dans une étude réalisée avec une association dextrométhorphan/quinidine jusqu'à la dose maximale correspondant à un apport en dextrométhorphan de 50 mg/kg/jour (soit 3,6 fois la dose thérapeutique maximale rapportée à la surface corporelle).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Maltitol liquide, benzoate de sodium, saccharine sodique, arôme caramel (vanilline, vanilline propylène glycol acétal, propylèneglycol), caramel en poudre (E150c), acide citrique monohydraté.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après 1^{ère} ouverture du flacon : à conserver maximum 30 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 mL, 150 mL, 200 mL ou 250 mL en flacon (verre brun de type III) fermé par une capsule en polypropylène avec un obturateur/joint en polyéthylène basse densité avec un godet doseur en polypropylène avec graduation de 2,5 mL, de 5 mL et 15 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 301 383 4 2 : 125 mL en flacon (verre brun) avec godet doseur (Polypropylène).
- 34009 301 383 5 9 : 150 mL en flacon (verre brun) avec godet doseur (Polypropylène).
- 34009 301 383 7 3 : 200 mL en flacon (verre brun) avec godet doseur (Polypropylène).
- 34009 301 383 8 0 : 250 mL en flacon (verre brun) avec godet doseur (Polypropylène).

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.