

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 19/10/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SURBRONC TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromhydrate de dextrométhorphane..... 15,00 mg

Pour 1 sachet-dose de 5 ml

Excipient à effet notoire : Ethanol (alcool) : ce médicament contient dans son arôme de petites quantités d'éthanol, inférieures à 100 mg par sachet.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en sachet-dose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'adulte (à partir de 15 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET L'ADOLESCENT DE PLUS DE 15 ANS.

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

Chez l'adulte, la dose unitaire de bromhydrate de dextrométhorphane est de 15 à 30 mg, la dose quotidienne maximale est de 120 mg.

- Prendre 1 sachet de 5 ml ou 2 sachets de 5 ml au maximum par prise.
- En cas de besoin, renouveler la prise 3 ou 4 fois par jour (toutes les 4 heures).
- Ne dépasser en aucun cas 8 sachets de 5 ml par jour.

Chez le sujet âgé ou 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.

La durée du traitement doit être courte (limitée à 5 jours).

Le traitement doit être limité aux horaires où survient la toux, sans dépasser les doses préconisées.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- insuffisance respiratoire,
- dépression respiratoire,

- toux de l'asthmatique,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- association avec le cinacalcet ou avec les antidépresseurs de type IMAO irréversibles (voir rubrique 4.5)
- allaitement.

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.
- Chez les patients ayant une maladie neurologique, associée à une réduction importante du réflexe de la toux (comme un AVC, la maladie de Parkinson et la démence) le traitement de la toux par ce médicament doit être administré avec précaution et uniquement après avoir évalué le rapport bénéfice/risque (voir section Interactions Médicamenteuses).
- 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, le linézolide, le bleu de méthylène et l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par sachet.
- La prise d'alcool (boissons ou comme excipient) est déconseillée (voir rubrique 4.5).
- Des cas d'abus de consommation de 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.
- 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).

Précautions d'emploi

- Les données sur l'utilisation du dextrométhorphanes chez les patients avec une insuffisance rénale sont limitées. Par conséquent, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez ces patients, en particulier chez ceux atteints d'une insuffisance rénale sévère.
- En cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale sera diminuée de moitié (voir rubrique 4.2).

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 dépresseurs 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 ci-dessus)

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, la pérphénazine 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphan.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Au cours des trois derniers mois de grossesse, la prise chronique de dextrométhorphan 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 dextrométhorpane ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire et doit être exceptionnelle.

Allaitement

Le dextrométhorpane passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez les nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses supratherapeutiques.

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

Fertilité

D'après l'expérience non clinique, aucun effet sur la fertilité n'a été observé suite à la prise de dextrométhorpane (voir la section 5.3. Données de sécurité préclinique).

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

Les effets indésirables sont classés par système classe-organe et fréquence selon la convention suivante :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue.

Troubles du système nerveux

Fréquent : vertiges

Très rare : somnolence

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausées, vomissements et constipation.

Troubles du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, prurit, rash et érythème.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquence indéterminée : Erythème pigmenté fixe.

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 :

www.ansm.sante.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: www.anism.sante.fr.

4.9. Surdosage

Clinique

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, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.

Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.

Traitement

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

- benzodiazépines en cas de convulsions ;
- naloxone en IV en cas de dépression respiratoire.

Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.

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 : ALCALOIDES 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.

Le dextrométhorphan possède de faibles propriétés sérotoninergiques.

Le dextrométhorphan fait effet entre 15 à 30 minutes après la prise et l'effet dur environ 3 à 6 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le dextrométhorphan est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales, allant de 5,2 à 5,8 ng/ml, sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration d'une dose unique de 60 mg de dextrométhorphan.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration de doses de 50 mg de dextrométhorphan est estimé à 7,3 L ± 4,8 L (moyenne ± écart-type).

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. Le dextrométhorphan non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés,

le dextroprhane (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.

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

Élimination

La proportion de dextrométhorphanne excrétée par voie rénale (jusqu'à 48 heures après administration orale) peut s'étendre de 20 à 86% de la dose administrée. Les métabolites libres ou conjugués sont retrouvés dans les urines et seulement une faible proportion de la forme active est éliminée sous forme inchangée.

Moins de 0,1% sont retrouvés dans les selles.

Suite à l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses, la demi-vie d'élimination moyenne varie de 3,2 à 4 heures.

Populations spéciales

Les métaboliseurs lents du CYP2D6

Le Cmax, l'AUC et le t1/2 du dextrométhorphanne sont plus élevés chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2D6 : possible augmentation du Cmax d'un facteur 16, de l'AUC d'un facteur 150 et du t1/2 d'un facteur 8 (19,1 heures versus 2,4 heures). (Voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique et subchronique.

Les études sur les toxicités chronique et subchronique menées chez le chien et le rat n'ont pas mis en évidence de toxicité spécifique liée au dextrométhorphanne.

Potentiel mutagène et cancérigène

Le test bactérien pour détecter les mutations ponctuelles était négatif.

La recherche d'aberrations chromosomiques était négative.

Aucune étude sur le long terme n'a été menée chez l'animal pour déterminer le potentiel cancérigène.

Toxicité sur la reproduction

Les études menées chez le rat sur l'embryotoxicité, sur la toxicité péri-natal/post-natal et sur la fertilité ont donné des résultats négatifs à une dose de 50mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharine sodique (E954), benzoate de sodium (E211), acide citrique anhydre (E330), hydroxyéthylcellulose (E467), arôme citron punch (éthanol, propylène glycol, limonène, vanilline pg acetal), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de conditions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution buvable en sachet-dose (polyester/aluminium/polyacrylonitrile).

Boîte de 15, 20 ou 25 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

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

- 267 056-1 ou 34009 267 056 1 9 : 5 ml de solution buvable en sachet-dose (Polyester/aluminium/polyacrylonitrile). Boîte de 15 sachets.
- 267 058-4 ou 34009 267 058 4 8 : 5 ml de solution buvable en sachet-dose (Polyester/aluminium/polyacrylonitrile). Boîte de 20 sachets.
- 267 060-9 ou 34009 267 060 9 8 : 5 ml de solution buvable en sachet-dose (Polyester/aluminium/polyacrylonitrile). Boîte de 25 sachets

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.