

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TUSSIDANE 1,5 mg/ml, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromhydrate de dextrométhorphane..... 1,5
mg

Pour 1 ml.

Une cuillère-mesure (5 ml) contient 7,5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

Une demi-cuillère-mesure (graduation 2,5 ml) contient 3,75 mg de bromhydrate de dextrométhorphane.

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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: 3 à 4 cuillères à soupe par jour sans dépasser 6 cuillères à soupe, une cuillère à soupe 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 dextrométhorphane par jour soit ½ cuillère-mesure (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 dextrométhorphane par jour soit 3 à 4 cuillères-mesure (5 ml) par jour selon l'âge.

- chez l'enfant de 12 ans à 15 ans: 35 à 50 mg de dextrométhorphan par jour soit 4 à 6 cuillères-mesure (5 ml) par jour selon l'âge.

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants du sirop (voir 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).
- Enfant de moins de 30 mois
- Allaitement

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Les toux productives qui sont un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire 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 s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement étiologique 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.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,99 mg de sodium pour 5 ml de sirop. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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 dextrométhorphanne peut entraîner des hallucinations à des doses supratherapeutiques. Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphanne à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec 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 d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphanne doit faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Le dextrométhorphanne 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 dextrométhorphanne. 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

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

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 dextrométhorphanne 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 dextrométhorphanne. 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 dextrométhorphan 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 tératogénèse chez l'animal (voir section 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 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 dextrométhorphan 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 les 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

Possibilités de somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements, constipation, réactions allergiques, à type d'éruption prurigineuse, urticaire, ?dème de Quincke, exceptionnellement, bronchospasme.

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

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, 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 dextrorphan (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 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 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

Benzoate de sodium, arôme orange (limonène, éthanol, propylène glycol), saccharose, acide citrique monohydraté, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 ml ou 250 ml en flacon en verre jaune de type III obturé par une capsule en polyéthylène inviolable et livré avec une cuillère-mesure en polystyrène de 5 ml avec graduation de 2,5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRES DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE

181-183 RUE ANDRE KARMAN

93300 AUBERVILLIERS

FRANCE

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

- 34009 362 267-6 0 : 125 ml en flacon (verre) avec cuillère-mesure (polystyrène).
- 34009 362 268-2 1 : 250 ml en flacon (verre) avec cuillère-mesure (polystyrène).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.