

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Toularynx Dextromethorphan Forte 3 mg/ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de sirop contient 3 mg de Dextromethorphan HBr monohydraté.

Excipients à effet notoire: sorbitol (E420) (4,9 g/10 ml), propylène glycol (E1520) (80 mg/10 ml), parahydroxybenzoate de méthyle (E218) (7 mg/10 ml), éthanol (E1510) (max. 5 mg/10 ml) et parahydroxybenzoate de propyle (E216) (2 mg/10 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

Solution claire, incolore avec une odeur caractéristique et la saveur de pêches.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Toularynx Dextromethorphan Forte est indiqué dans le traitement de la toux non-productive. Toularynx Dextromethorphan Forte est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le flacon est pourvu d'une fermeture de sécurité enfant et l'emballage contient un godet de 30 ml.

Adultes: 10 ml, maximum 4 fois par jour (max. 120 mg de Dextromethorphan HBr monohydraté par jour).

Le sirop ne contient pas de sucre et peut donc être utilisé par les diabétiques.

Le traitement par Toularynx Dextromethorphan Forte est symptomatique; Toularynx Dextromethorphan Forte doit dès lors être utilisé aux doses les plus faibles pendant la plus courte période possible.

Population pédiatrique

Enfants à partir de 12 ans: 10 ml, maximum 4 fois par jour (max. 120 mg de Dextromethorphan HBr monohydraté par jour).

Enfants de 6 à 12 ans: 5 ml, maximum 4 fois par jour (max. 60 mg de Dextromethorphan HBr monohydraté par jour).

Ne pas administrer aux enfants de moins de 6 ans.

Populations particulières

Personnes âgées: Chez les personnes âgées, la dose doit être réduite de moitié.

Les personnes souffrant d'insuffisance rénale: Les troubles de la fonction rénale peuvent entraîner une prolongation de la demi-vie du dextrométhorphane et de ses métabolites. La dose doit donc être diminuée de moitié chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale.

Les personnes souffrant d'insuffisance hépatique: Dans la mesure où le dextrométhorphane est métabolisé dans le foie, la dose doit être diminuée de moitié chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance respiratoire.
- Ne pas administrer aux enfants de moins de 6 ans.
- Utilisation simultanée d'IMAO ou dans les 14 jours après un traitement avec les IMAO (voir rubrique 4.5).
- En cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- La toux productive constitue l'un des éléments de base du mécanisme de défense broncho-pulmonaire. Par conséquent, les antitussifs ne sont pas recommandés dans ce cas.
- L'administration concomitante d'un antitussif avec un expectorant ou un mucolytique n'est pas utile.
- Avant d'administrer un antitussif, il faut être certain que les causes de la toux exigeant un traitement spécifique ont été examinées.
- Si la toux se prolonge plus de 4 à 5 jours, il faut consulter un médecin.
- Il faut être prudent chez les personnes âgées, chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale et chez les personnes souffrant d'asthme, de bronchite ou d'emphysème.
- La consommation d'alcool est déconseillée pendant le traitement (voir rubrique 4.5).
- Le dextrométhorphan 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 dextrométhorphan. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou prenant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi rubrique 4.5).
- Un dosage normal de dextrométhorphan n'induit pas de dépendance physique. L'utilisation prolongée de fortes doses peut toutefois entraîner une dépendance.
- Des cas d'abus et de dépendance au dextrométhorphan 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.
- 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 Toularynx Dextromethorphan Forte doit être interrompu.

- Ce médicament contient 4,9 g de sorbitol par 10 ml, équivalent à 490 mg/ml. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.
- Ce médicament contient 80 mg de propylène glycol par 10 ml équivalent à 8 mg/ml.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient max. 5 mg d'alcool (éthanol) par 10 ml équivalent à max. 0,5 mg/ml.. La quantité en 10 ml de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenu dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 10 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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.

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

- Toularynx Dextromethorphan Forte ne peut pas être pris en même temps que des inhibiteurs de la MAO non-sélectifs ou dans les 14 jours après un traitement avec des IMAO (risque de syndrome sérotoninergique possible) (voir rubrique 4.3).
- Il existe une possibilité d'interaction avec des inhibiteurs du CYP2D6 tels que les ISRS (fluoxétine, paroxétine), l'halopéridol, l'amiodarone, la quinidine, la propafénone et la thioridazine.
- La consommation simultanée d'alcool est déconseillée: cette combinaison peut e.a. renforcer l'effet sédatif.
- 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 supérieurs 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 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.

- Le jus de pamplemousse et le jus d'orange amère peuvent augmenter la biodisponibilité du dextrométhorphan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de dextrométhorphan. Aucune information n'est disponible sur le transfert de dextrométhorphan à travers le placenta. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution il est préférable d'éviter l'utilisation de Toularynx Dextromethorphan Forte pendant le premier et le dernier trimestre de grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le dextrométhorphan est excrété dans le lait maternel, mais il y aurait un risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né. Toularynx Dextromethorphan Forte ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données pertinentes disponibles sur la fertilité.

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

Les personnes qui conduisent des véhicules ou qui manipulent des machines doivent savoir que Toularynx Dextromethorphan Forte peut diminuer les facultés d'attention. L'utilisation concomitante d'alcool peut encore renforcer cette action.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classifiés selon le système d'organe à l'évaluation de la fréquence selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Classe de système/d'organe</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Effets indésirables</i>
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique Réactions d'hypersensibilité: éruptions cutanées, prurit, urticaire, angio-œdème et bronchospasmes.
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Vertiges Confusion Maux de tête Excitation Somnolence
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	A doses thérapeutiques, le dextrométhorphan n'a aucun effet sur la respiration, mais de très fortes doses peuvent entraîner une dépression du centre respiratoire.
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Constipation Nausée Mal au ventre

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 – www.afmps.be - Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, E-mail: adr@fagg-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:

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antitussifs, code ATC : R05DA09.

Le dextrométhorphan est l'isomère dextrogyre de 3-méthoxy-N-méthylmorphinane. Contrairement à son isomère lévogyre, ce dérivé morphinique de synthèse, utilisé à une dose thérapeutique, ne possède pas d'action analgésique et ne crée aucun phénomène d'accoutumance.

Le dextrométhorphan est un antitussif non narcotique à action centrale, utilisé pour le traitement symptomatique des toux dues à une irritation mineure du larynx, de la trachée et des bronches. Ce produit convient particulièrement au traitement des toux chroniques improductives. Le dextrométhorphan augmente le seuil de toux par son action centrale sur le centre de toux dans le médulle, où il agit comme un agoniste du récepteur sigma-1.

A doses très élevées, le dextrométhorphan peut toutefois provoquer une dépression respiratoire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, le dextrométhorpane se résorbe efficacement et rapidement. L'effet antitussif se manifeste 15 à 30 minutes après la prise et se prolonge pendant 3 à 6 heures. Le pic plasmatique est atteint après 2 heures.

Distribution

Le taux de liaisons protéiques de dextrométhorpane est estimée à 58,7 % ± 3,8%. Il existe une forte corrélation entre les concentrations sériques et les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien et le cerveau de dextrométhorpane. Cette corrélation n'est pas observée avec dextroprhane.

Biotransformation

Après administration par voie orale, le dextrométhorpane 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 CYD2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype.

Différents phénotypes pour ce processus d'oxydation ont été observés à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Le dextrométhorpane 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 dextrométhorpane inchangé dans le sang et les urines.

Elimination

Dextrométhorpane et ses métabolites déméthylés sont excrétés tels quels ou après conjugaison à glucuronide et ester de sulfate via l'urine. La demi-vie de dextrométhorpane est de 2,5 heures. Chez les métaboliseurs lents la demi-vie moyenne peut être prolongée jusqu'à 19,1 heures. Pour dextroprhane, la demi-vie moyenne est de 3,3 heures et chez les métaboliseurs lents, il peut atteindre jusqu'à 10,1 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données non-cliniques, supplémentaires aux données déjà mentionné dans ce RCP, pertinentes pour le prescripteur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharine sodique (E954) - solution de sorbitol 70% (E420) - parahydroxybenzoate de méthyle (E218) - parahydroxybenzoate de propyle (E216) - propylène glycol (E1520) - arôme de pêche (contient de l'éthanol (E1510)) - cyclamate de sodium (E952) - eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

Après ouverture Toularynx Dextromethorphan Forte peut être conservé 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Toularynx Dextromethorphan Forte peut être conservé 6 mois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre avec 160 ml, 180 ml ou 200 ml sirop avec une fermeture de sécurité enfant en polypropylène ou polypropylène/polyéthylène munie d'un disque d'étanchéité en polyéthylène, fourni avec un godet de 30 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoria QUALIPHAR N.V./S.A. - Rijksweg 9 - 2880 Bornem - Belgique

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

BE476622

LU: 2017040144

- 0843936: flacon 160 ml
- 0837553: flacon 180 ml
- 0843953: flacon 200 ml

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

Date de première autorisation: 06 août 2015

Date de dernier renouvellement: 21 juin 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2024