

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zirorphan 1,5 mg/ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : bromhydrate de dextrométhorphan 1,5 mg/ml

La substance active est le bromhydrate de dextrométhorphan, tel que décrit dans toutes les Pharmacopées officielles, soit le bromhydrate de dextrométhorphan monohydraté ou bromhydrate de dextrométhorphan.

Une unité de poids de bromhydrate de dextrométhorphan correspond à 0,95 unités de poids de bromhydrate de dextrométhorphan anhydre ou à 0,73 unités de poids de dextrométhorphan base.

Excipient à effet notoire : chaque ml de sirop contient 800 mg de sorbitol (à 70%, non cristallisable).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop, pour voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zirorphan est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Zirorphan est présenté pour le traitement symptomatique de la toux non productive.

Ce sirop est sans sucre et a donc un faible taux de calories, il préserve les dents et peut être pris par les diabétiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sirop sans sucre contenant 1,5 mg/ml de bromhydrate de dextrométhorphan. Voie orale.

Adultes et enfants de plus de 12 ans: 15 mg (= 10 ml) 4 à 6 fois par jour ou 22,5 mg (= 15 ml) 3 à 4 fois par jour. Dose maximale : 120 mg (= 80 ml) par jour.

Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de la période symptomatique.

Un médecin doit être consulté si aucune amélioration des symptômes n'apparaît après 4 à 5 jours.

Population pédiatrique

Zirorphan est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 6 ans en raison d'un manque d'information sur la sécurité et l'efficacité.

Enfants âgés de 6 à 12 ans: 7,5 mg (= 5 ml) 4 à 6 fois par jour ou 15 mg (= 10 ml) 2 à 3 fois par jour.
Dose maximale : 60 mg (= 40 ml) jour.

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.

Troubles sévères de la fonction hépatique et insuffisance respiratoire.

Traitement par inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).

Enfants âgés de moins de 6 ans.

Toux asthmatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les personnes âgées et les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, il est conseillé de réduire de moitié la dose initiale de bromhydrate de dextrométhorphane, la posologie peut ensuite être adaptée à la tolérance et à l'effet obtenu.

La prudence est requise en cas d'asthme et d'insuffisance respiratoire.

La toux productive doit être respectée, elle est un élément de défense fondamental des voies respiratoires.

Si le patient a de la fièvre après la toux, il doit consulter le médecin traitant.

La consommation d'alcool est déconseillée pendant le traitement.

Le bromhydrate de dextrométhorphane est souvent utilisé à des doses trop élevées en raison de ses effets euphoriques et dissociatifs. Un tel abus peut entraîner une dépendance et des troubles psychiques tels que psychose, manie, hallucinations, paranoïa, confusion, perte de mémoire, perte de concentration, agitation, nervosité, irritabilité et convulsions. Des cas d'abus et de dépendance au dextrométhorphane 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 dextrométhorphane 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 dextrométhorphane. 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).

Syndrome sérotoninergique

Des effets sérotoninergiques, incluant le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec le dextrométhorphane 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 Zirorphan 1,5mg/ml sirop doit être interrompu.

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.

Sorbitol

Ce médicament contient 800 mg de sorbitol (à 70%, non cristallisable). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

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. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Sodium

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

Benzoate sodique

Ce médicament contient 2,0 mg de benzoate sodique par ml.

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

- L'association d'IMAO avec le bromhydrate de dextrométhorphan est contre-indiqué (risque de raideurs musculaires, d'hyperpyrexie, d'érythème, d'apnée et de spasmes du larynx).
- Alcool : la réduction de la vigilance peut être un danger pour l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La consommation de boissons alcooliques pendant le traitement doit être évitée.
- Interactions à prendre en compte :
 - Autres substances entraînant une dépression du système nerveux central (dérivés analgésiques de la morphine, certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques, et autres benzodiazépines) : aggravation de l'effet dépressif sur le système nerveux central, en particulier de la dépression respiratoire en cas de prise concomitante d'autres dérivés morphiniques. La réduction de la vigilance peut être un danger pour l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
 - Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire (aggravation de l'effet dépressif des dérivés morphiniques), en particulier chez le patient âgé.
 - Médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2D6 : possibilité d'interaction avec la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, l'amiodarone, la quinidine, l'halopéridol. Il a été confirmé que la fluoxétine peut inhiber la métabolisation du dextrométhorphan, entraînant un risque de syndrome sérotoninergique (confusion mentale, agitation, hyperreflexie, hyperthermie, sudation, myoclonies,...). Les personnes avec un métabolisme lent sont exposées à un risque accru d'intoxication au dextrométhorphan en cas de traitement combiné avec la fluoxétine.
 - 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 de dextrométhorphan dans l'organisme jusqu'à des valeurs 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 dépression respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 sont, entre autres, la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec 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, la 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

dextrométhorpane ne peut être évitée, le patient doit être surveillé, et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorpane.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une quantité limitée de données ont été recueillies chez des femmes enceintes (résultats de 300 à 1000 grossesses) et ces données n'indiquent pas de malformations ou de toxicité foetale ou néonatale résultant du bromhydrate de dextrométhorpane.

Les études chez l'animal ont livré des données insuffisantes en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Zirorphan pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le bromhydrate de dextrométhorpane ou son métabolite actif, le dextrophan, est excrété dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Il convient de décider d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par Zirorphan, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet sur la fertilité chez les hommes ou les femmes.

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

L'attention est attirée sur le risque de somnolence et d'étourdissements lors de l'utilisation de ce médicament. Cet effet peut être renforcé par la consommation concomitante d'alcool.

Zirorphan a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)	Très rare (<1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques telles qu'angio-oedème, bronchospasmes	
Affections du système nerveux				Nystagmus (en cas de doses élevées), somnolence, vertiges, irritabilité, confusion mentale, étourdissements	

Affections oculaires				Mydriase	
Affections gastro-intestinales				Nausées, vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Réactions cutanées (éruption cutanée, prurit, urticaire)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Abus, dépendance, symptômes de sevrage

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 fédérale des médicaments et des produits de santé
 Division Vigilance
 Boîte postale 97
 1000 BRUXELLES
 Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes et signes :

Les premiers symptômes de surdosage apparaissent uniquement après la prise de très grandes quantités (plusieurs fois la dose conseillée) ainsi qu'en cas de combinaison avec des antihistaminiques. 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: produits antitoux, code ATC: R05DA09.

Mécanisme d'action

Le bromhydrate de dextrométhorphan est un agent antitussif à action centrale, sans effet analgésique ni narcotique, utilisé pour le traitement symptomatique de la toux non productive (toux sèche). Elle augmente le seuil de stimulation du centre médullaire de la toux par l'inhibition des stimuli afférents.

Efficacité et sécurité clinique

Administré à des doses thérapeutiques, le bromhydrate de dextrométhorphan n'influence pas le centre respiratoire. À des doses très élevées, le bromhydrate de dextrométhorphan peut déprimer le centre respiratoire. L'action antitussive intervient 15 à 30 minutes après la prise par voie orale et persiste pendant 3 à 6 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, le bromhydrate de dextrométhorphan est rapidement résorbé du canal gastro-intestinal.

Biotransformation

Le bromhydrate de dextrométhorphan est métabolisé par voie hépatique en une série de métabolites, dont la quantité peut varier d'individu à individu. Le métabolite principal est le dextrorphan ou 3-hydroxy-N-méthylmorphine (via déméthylation), qui est également actif. D'autres métabolites importants, non actifs, sont la 3-méthoxy-morphine et 3-hydroxy-morphine. La déméthylation est hépatique via le cytochrome P₄₅₀2D6, dont l'activité est génétiquement déterminée. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints après 1 à 2 heures. Le temps de demi-vie plasmatique est de 3 heures environ.

Métabolisation

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. Du dextrométhorphan non métabolisé, conjointement avec les trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphan (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), le 3-hydroxymorphinane et le 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 prédominante de dextrométhorphan inchangé dans le sang et les urines.

Élimination

Le bromhydrate de dextrométhorphan et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines sous forme de conjugués glucuronide ou sulfate. En moyenne 80% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sur 48 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les informations précliniques sont insuffisantes pour déterminer si le bromhydrate de dextrométhorphan présente un potentiel mutagène, cancérigène ou tératogène, ou s'il a la capacité d'influer sur la fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Sorbitol 70 % non cristallisable

- Saccharinéate de sodium dihydraté
- Arôme framboise
- Benzoate sodique
- Acide citrique monohydraté
- Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Zirorphan dextrométhorphane HBr 1,5 mg/ml sirop sans sucre, pour voie orale, dans un flacon en verre brun de 150 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

ID PHAR bv
Atomveldstraat 8 bus 2
B-9450 Haaltert
tél++32 53 68 34 30
fax++ 32 53 68 34 44
e-mail : info@idphar.be

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

BE329131

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

Date de première autorisation: 1 décembre 2008
Date de dernier renouvellement: 13 octobre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 04/2023