

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Balsoclaste Dextrométhorphan 15 mg/5 ml solution buvable sans sucre

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

bromhydrate de dextrométhorphan..... 0,3000 g pour 100 ml

Excipients à effet notoire : maltitol liquide (100 g/100 ml), parahydroxybenzoate de méthyle (45 mg/100 ml), parahydroxybenzoate de propyle (22,5 mg/100 ml), éthanol à 96% (0,025 ml/100 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable sans sucre
Solution visqueuse claire et incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique 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 à partir de 15 ans.

Une mesure de 5 ml contient 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphan.

- Il est recommandé de prendre 1 à 2 mesures de 5 ml, 3 à 4 fois par jour
- En cas de besoin, renouveler la prise au bout de 4 heures.
- Ne dépasser en aucun cas 8 mesures de 5 ml par jour correspondant à la dose quotidienne maximale de 120 mg de bromhydrate de dextrométhorphan.

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

Mode d'administration

Voie orale

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 cliniques.

La durée du traitement doit être limitée à 5 jours au bout desquels un avis médical est recommandé si les symptômes persistent.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance respiratoire ou utilisation chez les patients à risque de développer une insuffisance respiratoire,
- Maladie obstructive sévère des voies respiratoires ou asthme,
- Traitement concomitant et 14 jours après la fin du traitement avec les médicaments de type IMAO sélectifs et non sélectifs (voir rubrique 4.5),
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Les toux productives sont un élément fondamental du mécanisme de défense broncho-pulmonaire et ne doivent pas être supprimées.
- Un médicament expectorant ou mucolytique ne doit pas être combiné à un médicament 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.
- Le bromhydrate de dextrométhorphane ne doit pas être administré à des patients atteints de toux chroniques ou persistantes ou à des patients ayant une toux accompagnée de sécrétions excessives.
- Si la toux ne répond pas à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, la situation clinique doit être réévaluée.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient du maltitol liquide. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). Ce médicament peut provoquer un effet laxatif léger (troubles gastro-intestinaux et diarrhée). Valeur calorique 2,3 kcal/g de sirop de maltitol.
- Il convient d'être prudent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale.

Des cas d'abus et de dépendance au dextrométhorphane ont été rapportés. Une extrême prudence est particulièrement recommandée chez 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 Balsoclase Dextrométhorphan doit être interrompu.

Précautions d'emploi

- La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée (voir rubriques 4.5 et 4.7).
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par 5 ml.
- La prise de jus de pamplemousse devrait être évitée (voir rubrique 4.5).

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

Associations contre-indiquées :

+ IMAO non sélectifs (lizénolide, tranlycypromine, iproniazide, nialamide, isocarboxazide, phénelzine) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

+ IMAO sélectifs (sélégiline, rasagiline, moclobémide) : par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs. Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Association déconseillée :

+ Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

+ Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques, barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; clonidine et apparentés ; baclofène ; thalidomide.

Majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) : dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) liée aux effets dépresseurs des morphiniques en particulier chez le sujet âgé.

+ 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 puissants inhibiteurs 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.

+ Autres agents sérotoninergiques: Un syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'utilisation concomitante de dextrométhorphan avec différents médicaments sérotoninergiques tels que des opioïdes (ex. fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, tramadol), des antidépresseurs tricycliques (ex. amitriptyline, clomipramine, dosulépine), des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (ex. venlafaxine, duloxétine) et d'autres agents sérotoninergiques comme le lithium, les antagonistes de la sérotonine etc.

+ Jus de pamplemousse et jus d'orange de Séville : Augmentation des concentrations plasmatiques de dextrométhorphan par inhibition du cytochrome P450 (CYP 3A4 et glycoprotéine P).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien que le dextrométhorphan soit largement utilisé depuis de nombreuses années, les données cliniques disponibles sur l'utilisation durant la grossesse sont insuffisantes.

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 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.

Ce médicament n'est pas recommandé durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Compte tenu de la présence d'alcool, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est à éviter.

Allaitement

On ignore si le dextrométhorphan ou ses métabolites passent dans le lait maternel humain. Cependant 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, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données à propos de la fertilité. En l'absence de données, un risque ne peut être exclu.

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

Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent particulièrement faire attention aux risques de somnolence et de vertiges liés à l'emploi de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- *Affections du système immunitaire (fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles))* : réactions allergiques (à type d'une éruption prurigineuse, urticaire, oedème de Quincke, bronchospasme).
- *Affections du système nerveux (fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles))*: étourdissements, somnolence.
- *Affections gastro-intestinales (fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles))*: nausées, vomissements, constipation.

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 (voir 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes et signes :

Un surdosage de dextrométhorphan peut être associé à des nausées, des vomissements, de la diarrhée, un malaise, des tremblements, des sueurs, de l'hyperthermie, une dystonie, une dysphorie, de l'agitation, une confusion, de la somnolence, de la stupeur (de la torpeur), du nystagmus, de la mydriase, de la cardiotoxicité (tachycardie, ECG anormal, dont allongement de l'intervalle QTc), de l'hypertension, de l'ataxie, des modifications des réflexes musculaires, une psychose toxique avec hallucinations visuelles, de l'hyperexcitabilité.

En cas de surdosage massif, les symptômes suivants peuvent être observés : coma, délirium, dépression respiratoire, hypotension, convulsions et peut entraîner un syndrome sérotoninergique.

L'intoxication aiguë au bromure est rare.

Gestion du surdosage

1 / Le traitement du surdosage en dextrométhorphan est principalement symptomatique ; surveillance étroite des signes et symptômes conseillée (ex : fonction respiratoire, psychose,

hallucinations, agitation, hyperthermie, déshydratation,...), et traitement symptomatique adapté (ex : benzodiazépines pour agitation, convulsions, mesures de refroidissement externes pour hyperthermie, hydratation / liquides IV pour déshydratation et/ou perturbations électrolytiques ...).

2 / Ne pas induire de vomissements.

3/ Du charbon activé peut être administré aux patients asymptomatiques ayant ingéré des surdosages de dextrométhorphan dans l'heure précédente. L'administration de charbon ne doit pas retarder le transport et l'admission hospitalière si elle est nécessaire.

4 / 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. Cela pourrait être nécessaire pour les patients qui manifestent un coma et une dépression respiratoire. Elle peut être administrée avant l'hospitalisation.

5 / Le syndrome sérotoninergique est à traiter de façon symptomatique (ex : hydratation, ...) Des benzodiazépines pour les convulsions, ainsi que des benzodiazépines et des mesures de refroidissement externe pour l'hyperthermie (hyperthermie > 40°C) due au syndrome sérotoninergique peuvent être utilisées.

6 / Les patients asymptomatiques pendant 6 heures peuvent être évacués à leur domicile sous surveillance.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antitussifs, sauf associations aux expectorants, alcaloïdes de l'opium et dérivés, Code ATC : R 05 DA 09

Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner une tolérance ou une dépendance.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le dextrométhorphan est bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Il est métabolisé au niveau du foie, et excrété dans l'urine sous forme inchangée ou sous forme de métabolites déméthylés tel que le dextrophan.

L'action antitussive débute 15 -30 minutes après la prise du traitement et persiste pendant 5 à 6 heures.

Absorption :

Le dextrométhorphan est rapidement et bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal après administration orale avec un t_{max} entre 2 et 2,5 heures.

Distribution :

En raison de son profil lipophile, le dextrométhorphan présente une large distribution dans les tissus, notamment au niveau central, tandis que le principal métabolite, dextrophan, qui est moins lipophile, est beaucoup moins distribué dans le système nerveux central. Le volume de distribution apparent chez l'homme est non connu.

Métabolisme

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.

Elimination :

Le dextrométhorphan et ses métabolites déméthylés sont éliminés comme tels ou sous forme conjuguée dans l'urine. Le temps de demi-vie plasmatique du dextrométhorphan est de 1,2 à 3,9 heures, tandis que celui du dextrorphan varie entre 3,4 et 5,6 heures. La conjugaison consiste en une glucurono- et une sulfo-conjugaison.

Chez les métaboliseurs lents (10% de la population), une fraction importante est éliminée non métabolisée dans les urines. Moins de 0,1% est éliminé dans les fèces.

Populations particulières

Métaboliseurs rapides/lents du CYP 2D6 :

Le C_{max} , l'AUC et le $t_{1/2}$ du dextrométhorphan sont plus élevés chez les métaboliseurs lents du CYP 2D6 comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP 2D6 : possible augmentation de la C_{max} d'un facteur 16, de l'AUC d'un facteur 150 et du $t_{1/2}$ d'un facteur 8 (19,1 heures versus 2,4 heures) (voir 4.4 et 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée fiable de tératogénèse chez l'animal en lien avec la présence de dextrométhorphan.

Les données de sécurité préclinique dans la littérature n'ont pas révélé de conclusion pertinente qui n'aurait pas été mentionnée dans le RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)
Alcool éthylique 96°
Maltitol liquide
Arôme punch*
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau purifiée

* Composition de l'arôme 23D260 : alcool éthylique, eau, colorant caramel E 150, vanilline, limonène

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

La préparation doit être utilisée dans les 5 jours suivant l'ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon verre brun et de poly(téréphtalate) d'éthylène de 125 ml, 150 ml sans ou avec cuillère mesure (5 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées..

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
FRANCE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

flacon verre brun : BE275177

flacon poly(téréphtalate) d'éthylène : BE490080

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

Date de première autorisation : 29/08/2005

Date de dernier renouvellement : 09/03/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: 01/2022

Date de l'approbation: 02/2022