

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TUSSO RHINATHIOL 10 mg comprimés à sucer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TUSSO RHINATHIOL 10 mg comprimés à sucer contiennent 10 mg de dextrométhorphan bromhydrate par comprimé. Excipients à effet notoire : saccharose (Chaque comprimé contient 1,34 g de sucre), glucose liquide (q.s).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

comprimés à sucer

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des toux irritantes non productives (toux sèche).
TUSSO RHINATHIOL est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Adultes et enfants de plus de 15 ans:

Sucer 2 comprimés à sucer, 3 à 5 fois par jour, si nécessaire.

Dose maximale : 12 comprimés à sucer par jour (= 120 mg de bromhydrate de dextrométhorphan/jour au maximum).

Enfants de 6 à 15 ans:

Sucer 1 comprimé à sucer, 2 à 5 fois par jour, si nécessaire.

Dose maximale : 5 comprimés à sucer par jour (= 50 mg de bromhydrate de dextrométhorphan/jour au maximum).

Population pédiatrique

TUSSO RHINATHIOL 10 mg comprimés à sucer est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans.

Insuffisance hépatique/rénale

La dose doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

La prise de ce médicament doit être limitée à 5 jours au maximum en automédication. Même sous contrôle médical, ce traitement ne peut être pris au-delà de 2 à 3 semaines.

L'intervalle minimum entre deux administrations est de 4 à 6 heures.

4.3 Contre-indications

- Enfants de moins de 6 ans
- Insuffisance respiratoire
- Dépression respiratoire
- Bronchite asthmatique
- Hypersensibilité à la substance actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Traitement concomitant ou durant les 2 semaines précédentes par des inhibiteurs de la MAO
- Allaitement
- Bronchopathie chronique obstructive (BPCO)
- Pneumonie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de TUSSO RHINATHIOL n'est pas recommandée :

- Pour supprimer la toux chronique ou persistante, lorsqu'elle est accompagnée d'une certaine maladie (asthme, emphyseme, tabagisme).
- En cas de toux associée à des sécrétions excessives (par exemple, patients atteints de bronchectasie, de mucoviscidose)
- En cas de toux accompagnée d'une forte fièvre, d'une éruption cutanée ou d'un mal de tête persistant.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux, qui requièrent un traitement étiologique propre. Le traitement doit être court. Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, l'on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Si la toux persiste après 5 jours de traitement, il faut consulter un médecin.

La toux productive, étant un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, doit être respectée. Par conséquence, l'association d'un expectorant ou d'un mucolytique à un antitussif est illogique. Le dextrométhorphan n'est pas recommandé pour supprimer la toux chronique.

En cas de toux productive associée à une production importante de mucus (par exemple, chez les patients atteints de bronchectasie et de mucoviscidose) ou chez les patients souffrant de troubles neurologiques associés à une réduction significative du réflexe de la toux (par exemple, accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson et démence), il convient d'administrer un traitement

antitussif par TUSO RHINATHIOL avec une prudence particulière et uniquement après une évaluation approfondie des avantages et des risques (voir rubrique 4.5).

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du dextrométhorphan chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Prescrivez une dose plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave, ou augmentez l'intervalle entre les doses.

En général, la posologie doit être soigneusement choisie pour un patient âgé, en raison de la fréquence accrue de troubles de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies supplémentaires, ou de tout autre traitement médicamenteux dans cette population.

TUSO RHINATHIOL contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

TUSO RHINATHIOL 10 mg comprimés à sucer contiennent 1,34 g de saccharose par dose (= comprimé à sucer).

La prudence est recommandée chez les patients atteints de diabète.

TUSO RHINATHIOL 10 mg comprimés à sucer contiennent du glucose liquide (la quantité exacte par dose n'est pas connue). Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare). La prudence est recommandée chez les patients atteints de diabète.

Évitez de consommer des boissons alcoolisées lors d'un traitement par dextrométhorphan. Le dextrométhorphan renforce l'effet dépressif de l'alcool sur le système nerveux central (voir rubrique 4.5).

Des cas d'abus de consommation 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 d'utilisation de substances psychoactives.

Le dextrométhorphan peut avoir un effet de dépendance. Il est recommandé de ne pas dépasser la période de traitement car les patients peuvent développer à la fois une tolérance et une dépendance mentale et physique.

Les patients ne doivent pas dépasser la posologie et la durée de traitement recommandées.

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 consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi rubrique 4.5).

Le dextrométhorphan est métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). L'utilisation simultanée de dextrométhorphan et d'inhibiteurs du CYP2D6 peut amplifier ou prolonger les effets du dextrométhorphan (voir rubrique 4.5).

Syndrome sérotoninergique

Des effets de la sérotonine, tels que le développement d'un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel, ont été rapportés avec le dextrométhorphan lors de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les médicaments qui réduisent le métabolisme de la sérotonine (tels que 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 autonome, des troubles neuromusculaires ou des symptômes gastro-intestinaux.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, le traitement par TUSO RHINATHIOL doit être arrêté.

Les patients atteints de mastocytose, maladie rare, doivent éviter l'utilisation du dextrométhorphan. Le dextrométhorphan peut activer les cellules mastocytes, susceptibles alors de libérer de l'histamine avec les manifestations cliniques qui y sont associées.

Population âgée :

En général, la posologie doit être soigneusement choisie pour un patient âgé, en raison de la fréquence accrue de troubles de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies supplémentaires, ou de tout autre traitement médicamenteux dans cette population.

Insuffisance hépatique et rénale :

Le dextrométhorphan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, la dose doit être réduite ou le délai entre les administrations doit être prolongé.

Population pédiatrique :

Une surveillance médicale est recommandée lors de l'utilisation chez les enfants de 6 à 12 ans (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Des effets indésirables graves peuvent survenir chez les enfants en cas de surdosage, y compris des troubles neurologiques. Il faut conseiller aux soignants de ne pas dépasser la dose recommandée.

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

- Le dextrométhorphan présente de faibles propriétés sérotoninergiques. Il peut dès lors accroître le risque de toxicité de la sérotonine (syndrome sérotoninergique), en particulier s'il est pris avec d'autres agents sérotoninergiques, comme des inhibiteurs de la MAO ou des ISRS. En particulier, un traitement préalable ou concomitant avec des médicaments altérant le métabolisme de la sérotonine, comme des antidépresseurs du type inhibiteur de la MAO peut déclencher un syndrome sérotoninergique associé à des symptômes caractéristiques tels que hyperactivité neuromusculaire, hyperactivité autonome et altération de l'état mental. L'association d'IMAO avec le dextrométhorphan peut être létale, avec apparition de rigidité musculaire, d'hyperpyrexie, d'hyperexcitabilité, d'apnée et de spasmes du larynx (voir rubrique 4.3).
- Alcool : L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées pendant le traitement, en raison du risque d'intensification de l'effet sédatif du dextrométhorphan.
- L'administration concomitante d'autres substances à effet déprimeur sur le SNC, y compris l'alcool, peut induire une potentialisation mutuelle.

- Si le dextrométhorphan est utilisé en association avec des sécrétolytiques chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire préexistante, comme la mucoviscidose et la bronchectasie, et qui présentent une hypersécrétion de mucus, un réflexe de la toux diminué peut provoquer une accumulation sévère de mucus (voir rubrique 4.4).
- Associations à prendre en compte:
 - Autres déprimeurs du système nerveux central (analgésiques morphiniques, certains antidépresseurs, les antihistaminiques H₁ sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques autres que benzodiazépines): 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 ou antitussifs): dépression respiratoire (potentialisation des effets déprimeurs 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 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.

En cas de signes de surdosage de dextrométhorphan (signes neurologiques, notamment somnolence, ou vertiges, étourdissements, sensation de tête légère, fatigue, troubles de l'élocution et nystagmus, troubles mentaux, notamment hallucinations et confusion), arrêtez la prise de dextrométhorphan et ne prenez pas d'associations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de dextrométhorphan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de TUSO RHINATHIOL durant le premier trimestre de la grossesse.

Une surveillance médicale est recommandée pour l'utilisation du dextrométhorphan pendant la grossesse.

De fortes doses de dextrométhorphan peuvent provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né, même si elles sont administrées pendant une courte période.

Allaitement

Le dextrométhorphan passe dans le lait maternel chez les nouveau-nés et les nourrissons allaités par une femme traitée, des effets ont été démontrés, notamment une hypotonie et de pauses respiratoires. TUSO RHINATHIOL est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible sur la fertilité masculine ou féminine. Les études réalisées sur l'animal n'ont pas montré d'effet du dextrométhorphan sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Même lorsqu'il est utilisé correctement, ce médicament peut provoquer une légère somnolence ou des étourdissements et modifier le temps de réaction d'une manière pouvant altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ce risque est accru lorsque le produit est pris avec de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les événements indésirables rapportés, classés par fréquence :

Très fréquents (> 1/10) ; fréquents ($\geq 1/100$ à < 1/10) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à < 1/100) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à < 1/1\ 000) ; très rares (< 1/10\ 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets secondaires sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence.

Certains des effets indésirables ont été identifiés au cours d'essais cliniques et d'études épidémiologiques avec les fréquences indiquées ci-dessous. D'autres effets secondaires ont cependant été spontanément rapportés après la mise sur le marché du produit. Les données disponibles ne permettent pas de dériver une fréquence et la classification « indéterminée » est utilisée.

	Très fréquents	Fréquents	Très rare	Fréquence indéterminée
<u>Affections du système immunitaire</u>				Hypersensibilité, anaphylaxie
<u>Affections psychiatriques</u>				Hallucinations, confusion mentale, dépendance aux médicaments
<u>Affections du système nerveux</u>				Troubles neurologiques, y compris sensation de tête légère, troubles

				de l'élocution et nystagmus, dystonie principalement chez les enfants, somnolence
<u>Affections oculaires</u>				Mydriase (cet effet a été observé avec la dose journalière la plus élevée de dextrométhorphan)
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>				Bronchospasmes
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Nausées		Vomissements, constipation
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>				Réactions allergiques cutanées telles qu'une éruption cutanée avec démangeaisons, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, angio-œdème
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>				Fatigue

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 – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél. : (+352) 24785592 – Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Plaintes et symptômes :

Un surdosage de dextrométhorphané peut être associé à : nausées, vomissements, dystonie, agitation, confusion, envie de dormir, stupeur, nystagmus, cardiotoxicité (tachycardie, ECG anormal, y compris allongement de l'intervalle QTc), ataxie, psychose toxique avec hallucinations visuelles, hyperexcitabilité.

En cas de surdosage grave, les symptômes suivants peuvent être observés : coma, dépression respiratoire, convulsions.

En cas de surdosage, des effets indésirables connus, de fréquence et de gravité supérieures, peuvent survenir : vertiges, étourdissements, sensation de tête légère, fatigue, troubles de l'élocution et troubles gastro-intestinaux et mydriase.

Un surdosage important peut entraîner de la fièvre.

Les cas à l'issue mortelle rapportés font état d'une overdose combinée de dextrométhorphané avec d'autres médicaments (intoxication croisée).

Le dextrométhorphané peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique et ce risque peut être augmenté en cas de surdosage, surtout s'il est pris avec d'autres agents sérotoninergiques.

Les symptômes peuvent également se manifester par des troubles de la concentration et de la conscience, comme des signes d'intoxication grave, des sautes d'humeur telles que la dysphorie et l'euphorie, des troubles psychotiques allant de la désorientation et d'idées délirantes à un état paranoïaque, une dysarthrie et des troubles de la vision, ainsi que des changements de pression artérielle.

Intoxication chronique:

Une intoxication par bromures est possible en cas d'utilisation chronique du sel de bromhydrate de dextrométhorphané.

Traitement :

Si nécessaire, une surveillance intensive dans un service de soins intensifs doit être commencée avec le traitement approprié.

L'administration de charbon actif peut être nécessaire pour des patients asymptomatiques en cas de surdosage de dextrométhorphané au cours de l'heure précédente.

Pour les patients qui ont pris du dextrométhorphané et qui sont sous sédation ou dans le coma, l'utilisation de la naloxone, aux doses habituelles de traitement des surdoses d'opiacés, peut être envisagée. Des benzodiazépines pour les crises d'épilepsie et des benzodiazépines et des mesures de refroidissement externe pour l'hyperthermie due au syndrome sérotoninergique peuvent être utilisées.

- En cas de dépression respiratoire :
Assistance respiratoire et administration de naloxone (les doses sont extrêmement variables d'une intoxication à l'autre) :
- En cas de convulsions :
Administration de benzodiazépines : intraveineuse chez l'adulte et le grand enfant ; intrarectale chez le petit enfant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antitussif, sauf associations avec des expectorants – alkaloïdes d'opium et dérivés
code ATC: R05DA09

Mécanisme d'action

Le dextrométhorphan est un composé de synthèse, dérivé morphinique. C'est un antitussif d'action centrale. Il élève le seuil de stimulation du centre médullaire de la toux en inhibant les stimuli afférents. Le dextrométhorphan n'entraîne ni accoutumance, ni toxicomanie.

Il ne déprime pas le centre respiratoire à dose thérapeutique. À fortes doses, il peut le déprimer et exercer une activité sédative.

Effet pharmacodynamique

L'action antitussive commence environ 30 minutes après l'administration orale et persiste pendant 4 à 5 heures.

Population pédiatrique

TUSSO RHINATHIOL 10 mg comprimés à sucer est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Le dextrophan, 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.

Du fait de cette métabolisation intense et de la distribution rapide dans les tissus, les taux plasmatiques de dextro-méthorphan non métabolisé sont très faibles (moins de 1 ng/ml). Après administration de 60 mg de dextrométhorphan sous forme de sirop, la concentration plasmatique maximale du métabolite principal (386 ng/ml) est atteinte après environ 2 heures et la demi-vie plasmatique est de

3,3 heures. Le degré de liaison aux protéines plasmatique pour le dextromorphan est faible. L'excrétion du dextromorphan et de ses métabolites est essentiellement urinaire (sous forme de glucuronides et de sulfates). L'on retrouve, dans l'urine de 48 heures, en moyenne 80 % de la dose administrée. Après administration sous forme de comprimés à sucer, la biodisponibilité n'est pas différente. Des données indiquent que le devenir des comprimés à sucer TUSO RHINATHIOL n'est pas fondamentalement différent de celui d'un sirop à base de dextromorphan.

Insuffisance hépatique/rénale

La dose doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le dextromorphan est dépourvu de potentiel génotoxique. Les données animales sont insuffisantes pour conclure sur le potentiel cancérigène non mutagène.

Toxicité pour la reproduction : des études sur l'embryotoxicité, la toxicité périnatale/postnatale et la fécondité chez le rat ont montré des résultats négatifs jusqu'à une dose de 50 mg/kg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose liquide – Acide citrique monohydraté – Arôme pectoral – Saccharose

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25°C), dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 24, 36 ou de 44 comprimés à sucer en plaquettes thermoformées.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

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

BE164814

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

18 janvier 1994 / 17 janvier 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 01/2023