

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BROXOL, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'ambroxol	15 mg
Guaifénésine	50 mg
Sulfate de terbutaline	1,5 mg
Maléate de chlorphénamine	2 mg
Menthol	1 mg

Pour 5 ml de sirop.

Excipients : saccharose, méthylparaben, propylparaben, propylène glycol, glycérine, sorbitol 70%, saccharine sodique, EDTA disodique, couleur jaune-orangé supra, couleur erythrosine supra, arôme banane mûre, acide citrique, eau purifiée.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la toux associée à des bronchospasmes (asthme, bronchite chronique), de la toux allergique et de la toux au cours des affections respiratoires comme les bronchites aiguës et les pneumonies.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adulte et enfant de plus de 12 ans

10 ml trois fois par jour.

Enfant de 6 à 12 ans

5 ml trois fois par jour.

Enfant de 2 à 6 ans

2,5 ml trois fois par jour.

Voie orale. A prendre après les repas.

4.3. Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans.
- Allergie à l'un de ses composants (voir rubrique 6) ;
- Allergie aux sympathomimétiques ;
- Maladie cardiovasculaire ;
- Hyperthyroïdie ;
- Porphyries aiguës intermittentes ;
- Ulcère gastrique ou duodénal ;
- Grossesse
- Allaitement.

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Liées à la présence d'ambroxol :

Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration de chlorhydrate d'ambroxol ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par chlorhydrate d'ambroxol doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.

Liées à la présence de terbutaline :

Mise en garde spéciales

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.

L'utilisation des bêta2 mimétiques par voie générale peut parfois démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue.

Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec les médicaments sympathomimétiques. Les cas issus de la littérature ont mis en évidence la survenue de rares cas d'ischémie myocardique en lien avec l'utilisation des bêta2-mimétiques. Les patients présentant des pathologies cardiaques sévères (cardiopathie ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque sévère) doivent être informés de prendre un avis médical s'ils ressentent une douleur thoracique ou tout autre symptôme témoignant d'une aggravation de leur pathologie cardiaque. Une attention particulière doit être apportée aux symptômes tels qu'une dyspnée ou une douleur thoracique car ceux-ci peuvent être d'origine respiratoire ou cardiaque.

Précautions particulières d'emploi

L'administration de terbutaline par voie orale devra être envisagée avec prudence :

- en cas d'hyperthyroïdie,
- en cas d'affection cardio-vasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle sévère ou non contrôlée,
- en cas de diabète sucré, ou la surveillance sanguine et urinaire devra être renforcée en particulier en cas d'association à une corticothérapie générale.

Les bêta-bloquants peuvent inhiber partiellement ou totalement l'effet des bêta2stimulants.

Liées à la présence de maléate de chlorphénamine :

La surveillance du traitement doit être renforcée dans les cas suivants :

- Chez le sujet âgé présentant :
 - o Une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
 - o Une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
 - o Une hypertrophie prostatique,
- En cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.
- Les patients souffrant d'un glaucome, d'hyperplasie prostatique avec formation résiduelle d'urine, devraient consulter un médecin avant d'utiliser ce médicament.
- La chlorphénamine peut causer de la somnolence. (Voir section 4.8).
- La chlorphénamine peut augmenter les effets sédatifs des dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool, les sédatifs et les tranquillisants (voir section 4.5). Il est déconseillé de prendre pendant le traitement, des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool ou des sédatifs et des tranquillisants.
- Les patients souffrant d'une affection respiratoire persistante tel qu'un emphysème, une bronchite chronique, un asthme bronchique ou bien en cas de toux accompagnée de sécrétions excessives devraient consulter un médecin avant d'utiliser ce médicament.

Ce médicament contient 2,75 g de saccharose pour 5 ml de sirop, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

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

Liées à l'ambroxol : sans objet.

Liées à la guaifénésine : sans objet.

Liées à la terbutaline :

Associations déconseillées

+ Halothane

En cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque. Interrompre le traitement par bêta-2 mimétiques si l'anesthésie doit se faire sous halothane.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques

Elévation de la glycémie par effet bêta-stimulant.

Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

+ Agents entraînant une déplétion potassique

En raison de l'effet hypokaliémiant des bêta2-mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques avec une attention particulière pour l'augmentation du risque

d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.4). L'hypokaliémie prédispose également à la toxicité de la digoxine.

Liées au maléate de chlorpheniramine :

Associations déconseillées

+ Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicament 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 (dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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

+ Autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine)

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention A prendre en compte urinaire, constipation, sécheresse de la bouche....

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation de BROXOL pendant la grossesse ou l'allaitement est contre-indiquée.

4.7. Effet 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 due à la présence du maléate de chlorphéniramine surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Fréquence	Classe de Système d'Organe	Effets indésirables
Très fréquents ($\geq 1/10$)	Affections du système nerveux	Céphalées Tremblements des extrémités
Fréquents ($< 1/1000$ et $\geq 1/100$)	Affections cardiaques	Tachycardie Palpitations
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Modifications biologiques réversibles à l'arrêt du traitement, telles que hypokaliémie et augmentation de la glycémie
Peu fréquent	Affections du système gastro-intestinal	Troubles gastro-intestinaux tels que douleurs à l'estomac, nausées, vomissements, gastralgies, pyrosis, dyspepsie.
Rare	Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée, urticaire, erythèmes, prurit, eczéma, purpura, oedème
Très Rare	Affections du système nerveux	Vertiges, agitation, nervosité,

Indéterminée*	Affections du système nerveux	insomnie Sédation, somnolence, effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations, risque de rétention urinaire, hypotension orthostatique, troubles de l'équilibre, baisse de la mémoire ou de la concentration, incoordination motrice, confusion mentale, hallucinations.
	Affections hématologiques	Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.
	Affections cardiaques	Troubles du rythme cardiaque, en particulier fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, ischémie myocardique
	Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-œdème et prurit.
	Affections psychiatriques	Troubles du sommeil et troubles du comportement : agitation, nervosité, hyperactivité sueurs*, vertiges*
	Affections de la peau et tissu sous-cutané	Eruption cutanée érythémateuse, urticaire, exanthème, réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée)

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.

4.9. Surdosage

Lié à l'ambroxol : le traitement sera symptomatique.

Lié à la guaifénésine : nausées, vomissements. Le traitement est symptomatique avec évacuation digestive et mesures générales de secours.

Lié à la terbutaline : majoration du risque de tachycardie et arythmie cardiaque, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation, nausées, hypokaliémie.

Conduite à tenir: en cas d'intoxication massive:

- évacuation gastrique,
- surveillance en milieu hospitalier.

Lié au maléate de chlorphéniramine : convulsions (surtout chez l'enfant), troubles de la conscience, coma.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MUCOLYTIQUES, EXPECTORANTS, BRONCHODILATATEURS.
Codes ATC : Chlorhydrate d'ambroxol : R05CB06, Terbutaline Sulphate : R03AC03 Guaifenesine : R05CA03, Chlorphenamine Maleate : R06AB04, Menthol : R02AA20.

L'ambroxol est un modificateur de la sécrétion bronchique. Il active les cellules sécrétrices et l'activité ciliaire, il augmente la sécrétion des cellules caliciformes et séromuqueuses bronchiques, il réduit la viscosité du mucus permettant une amélioration ciliaire.

La guaifénésine est utilisée pour faciliter l'expectoration des glaires elle augmente la production des mucosités et des sécrétions bronchiques en réduisant l'adhésivité et la tension de surface.

La terbutaline :

Après absorption la terbutaline exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta 2 du muscle lisse bronchique assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, persistant pendant 4 à 6 heures.

Le maléate de chlorphéniramine :

Les antihistaminiques H1 ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux. Le passage de la barrière hémato-encéphalique est à l'origine d'effets sédatifs, de nature histaminergique et adrénolytique, cette dernière propriété pouvant aussi retenir sur un plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Le menthol :

Le menthol a des propriétés anti-inflammatoires et anti-virales.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ambroxol :

Après administration orale, l'ambroxol est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Il y a un effet de premier passage hépatique ; d'où la biodisponibilité est d'environ 70%

Le pic plasmatique est atteint en 2 heures environ

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90% aux doses thérapeutiques

La demi-vie d'élimination est comprise entre 7 et 12 heures

L'élimination est essentiellement urinaire (83% de la dose)

Guaifénésine :

Rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal (25-30mn après ingestion).

Métabolisation hépatique.

Demi-vie : 1 heure

Élimination hépatique.

Terbutaline :

Après administration orale, la biodisponibilité absolue du sulfate de terbutaline, est faible, de l'ordre de 15 à 20 %, en raison notamment d'un effet de premier passage hépatique.

Il n'y a pas de corrélation entre le taux sanguin et la courbe d'efficacité.

La terbutaline est largement distribuée. Après résorption pulmonaire, la terbutaline est faiblement liée aux protéines plasmatiques : de l'ordre de 15 à 25 % ; elle est en grande partie métabolisée au niveau hépatique en dérivés sulfoconjugués.

L'élimination, principalement urinaire, se fait en partie sous forme de métabolites sulfonconjugués, en partie sous forme active.

Par ailleurs :

- la terbutaline traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel;
- les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez l'asthmatique.

Chlorphéniramine :

La biodisponibilité du maléate de chlorphéniramine est comprise entre 25 et 50%. Il existe un effet de premier passage hépatique important.

Distribution : Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 2 à 6 heures, mais l'effet est maximal 6 heures après. La durée de l'effet varie de 4 à 8 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 72%.

Le métabolisme est hépatique et conduit à un métabolite actif par déméthylation.

L'élimination est rénale, avec une proportion comprise entre 14 et 25 heures.

Menthol :

Le menthol est excrété dans l'urine et dans la bile sous forme de glucuronide.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, méthylparaben, propylparaben, propylène glycol, glycérine, sorbitol 70%, saccharine sodique, EDTA disodique, couleur jaune-orangé supra, couleur erythrosine supra, arôme banane mûre, acide citrique, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans un endroit sec en dessous de 30°C. Protéger de la lumière.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Bien agiter avant utilisation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon PET ambré de 100 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, unit 3
Rose Belle Business Park,
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

10/04/2020

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II