

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BRNCOLIBER 30 mg/ 5 ml, solution buvable

BRNCOLIBER 15 mg/ 5 ml, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BRNCOLIBER 30 mg/ 5 ml, solution buvable

BRNCOLIBER 30 mg/ 5 ml, solution buvable contient 30 mg d'ambroxol chlorhydrate.

Excipient(s) à effet notoire Sorbitol, Saccharose, Aspartam, Parabènes.

BRNCOLIBER 15 mg/ 5 ml, solution buvable

BRNCOLIBER 15 mg/ 5 ml, solution buvable contient 15 mg d'ambroxol chlorhydrate.

Excipient(s) à effet notoire Sorbitol, Saccharose, Aspartam, Parabènes.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Solution buvable en flacon de 200ml.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

BRNCOLIBER 30 mg/5 ml :

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique de l'adulte, notamment au cours des affections bronchiques aiguës et des épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.

BRNCOLIBER 15 mg/5 ml :

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique de l'enfant, notamment au cours des affections bronchiques aiguës et des épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

BRNCOLIBER 30 mg/5 ml : Réservé à l'adulte

La posologie moyenne de chlorhydrate d'ambroxol est de 60 à 120 mg par jour en 2 prises, soit 5 à 10 ml deux fois par jour.

BRNCOLIBER 15 mg/5 ml : Destiné à l'enfant

Enfant de 2 à 6 ans : ½ cuillère à café, 3 fois par jour.

Enfant de plus de 6 ans : 1 cuillère à café, 3 fois par jour.

Dans les affections bronchiques aiguës, il conviendra de consulter un médecin en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation des symptômes au cours du traitement.

BRNCOLIBER, solution buvable peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

L'association d'un mucomodificateur bronchique avec un antitussif et/ou des substances asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

En cas d'insuffisance rénale ou d'hépatopathie sévère, BRNCOLIBER, solution buvable ne pourra être utilisé qu'après consultation d'un médecin. Comme pour tout médicament présentant un métabolisme hépatique suivi d'une élimination rénale, il faut s'attendre à une accumulation des métabolites hépatiques de l'ambroxol en cas d'insuffisance rénale sévère.

Ce médicament contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose. Tenir compte de la quantité de saccharose par prise en cas de régime pauvre en sucre ou chez le patient diabétique.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Sans objet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le chlorhydrate d'ambroxol traverse la barrière placentaire.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate d'ambroxol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

L'administration d'ambroxol après la 28^{ème} semaine n'a pas entraîné d'effet toxique.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le chlorhydrate d'ambroxol pendant la grossesse notamment au cours du premier trimestre.

Allaitement

Le chlorhydrate d'ambroxol est excrété dans le lait maternel.

Bien que des effets néfastes ne soient pas attendus avec BRNCOLIBER, solution buvable, chez les nourrissons allaités, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée en cas d'allaitement

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été signalé avec BRNCOLIBER, solution buvable.
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité

Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, angio-oedème et prurit

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : éruption cutanée, urticaire

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Dans ces cas le traitement devra impérativement être interrompu.

Affections du système gastro-intestinal :

Fréquent : Nausées et hypoesthésie orale

Peu fréquent : vomissements, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales et sécheresse de la bouche

Fréquence indéterminée : gorge sèche.

Affections du système nerveux :

Fréquent : Dysgueusie (par exemple modification du goût)

Très rare : céphalées, vertiges.

Affections respiratoires, médiastinales et thoraciques

Fréquent : hypoesthésie pharyngée

En raison de la présence de sorbitol, possibilité de troubles digestifs et de diarrhée.

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

Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté chez l'homme jusqu'à ce jour

D'après les cas de surdosage accidentel et/ou d'erreur de traitement rapportés, les symptômes observés sont cohérents avec les effets indésirables connus de BRNCOLIBER, solution buvable, aux doses recommandées.

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MUCOLYTIQUES code ATC : R05CB06.

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate d'ambroxol possède des propriétés mucokinétiques et expectorantes.

Il stimule, par son action sur les cellules sécrétrices, la sécrétion bronchique et favorise la production d'un mucus plus mobilisable. Il augmente l'activité ciliaire.

L'effet anesthésique local du chlorhydrate d'ambroxol a été observé dans le modèle de l'oeil de lapin et pourrait être expliqué par les propriétés de blocage des canaux de sodium. In vitro, le chlorhydrate d'ambroxol bloque les canaux de sodium des neurones clonés. La liaison est réversible et concentration-dépendante.

Ces propriétés pharmacologiques sont en accord avec les observations faites lors d'essais cliniques sur le traitement par le chlorhydrate d'ambroxol des symptômes des voies respiratoires supérieures avec soulagement rapide de la douleur et du désagrément lié à la douleur dans la sphère ORL lors de l'inhalation.

In vitro, la libération de cytokines à partir des cellules mono et polynucléaires sanguines mais aussi tissulaires est significativement réduite par le chlorhydrate d'ambroxol.

Dans les études cliniques conduites chez des patients souffrant de maux de gorge, la douleur et la rougeur pharyngée ont été significativement réduites.

Après l'administration de chlorhydrate d'ambroxol, les concentrations des antibiotiques (amoxicilline, céfuroxime, érythromycine) dans les sécrétions bronchopulmonaires et dans l'expectoration augmentent.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de toutes les formes orales autres que la forme retard de chlorhydrate d'ambroxol est rapide, complète et linéaire pour les doses thérapeutiques.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2,5 heures après l'administration orale de la formulation à libération immédiate et après un nombre médian de 6,5 heures pour la formulation à libération prolongée.

La biodisponibilité absolue a été de 79 %.

Distribution

La distribution du chlorhydrate d'ambroxol du sang aux tissus est rapide et importante, la concentration de substance active la plus élevée étant retrouvée dans les poumons.

Le volume de distribution après l'administration orale a été estimé à 552 l.

Aux doses thérapeutiques, la fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90%.

Biotransformation et élimination

30% de la dose administrée oralement est éliminée via le métabolisme lors du premier passage.

Le chlorhydrate d'ambroxol est principalement métabolisé dans le foie par glucuronidation et un clivage en acide dibromo-anthranilique (environ 10 % de la dose) en plus de quelques métabolites mineurs.

Les études réalisées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le CYP3A4 est responsable du métabolisme du chlorhydrate d'ambroxol en acide dibromo-anthranilique.

Dans un délai de 3 jours après l'administration orale, environ 6 % de la dose sont retrouvés sous forme libre tandis qu'environ 26 % sont retrouvés sous forme conjuguée dans l'urine.

La demi-vie d'élimination est d'approximativement 10 heures. Aucune accumulation du produit n'a été observée après administration répétée.

La clairance totale est de 660 mL/ min, la clairance rénale représente approximativement 83% de la clairance totale.

Pharmacocinétique dans des groupes particuliers de patients :

Chez les patients souffrant de dysfonction hépatique, l'élimination du chlorhydrate d'ambroxol est réduite, se traduisant par des concentrations plasmatiques environ 1,3 à 2 fois plus élevées.

Compte tenu de la marge thérapeutique élevée du chlorhydrate d'ambroxol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Autres :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction du sexe ni chez les sujets âgés.

La prise de nourriture n'a pas influencé la biodisponibilité du chlorhydrate d'ambroxol.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'indice de toxicité aiguë du chlorhydrate d'ambroxol est faible.

Dans les études de toxicité chronique, les doses orales de 150 mg/Kg/jour (souris, 4 semaines), 50 mg/Kg/jour (rat, 52 et 78 semaines), 40 mg/Kg/jour (lapin, 26 semaines) et 10 mg/Kg/jour (chien, 52 semaines) ont été les doses sans effet nocif observé (NOAEL).

Ces études n'ont pas mis en évidence de toxicité visant un organe particulier.

Les études de toxicité intraveineuse du chlorhydrate d'ambroxol administré pendant quatre semaines chez le rat (4, 16 et à 64 mg/kg/jour) et le chien (45, 90 et à 120 mg/kg/jour, perfusions 3h/jour), ont montré des doses maximales sans effet toxiques de 16 mg/kg et 45 mg/kg, respectivement. Les examens histopathologiques n'ont pas révélé d'anomalies. La tolérance locale a été bonne. Tous les effets secondaires ont été réversibles.

L'ambroxol n'a été ni embryotoxique ni tératogène à des doses orales allant jusqu'à 3 000 mg/kg/jour chez le rat et jusqu'à 200 mg/kg/jour chez le lapin. La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée jusqu'à la dose de 500 mg/kg/jour.

La dose maximale sans effet toxique (NOAEL) pendant l'étude de développement péri- et postnatal a été de 50 mg/kg/jour. A 500 mg/kg/jour, le chlorhydrate d'ambroxol a été légèrement toxique pour les mères et leurs petits, comme l'a indiqué un retard de croissance pondérale et une réduction de la taille de la portée.

Les études de génotoxicité in vitro (test d'Ames et test d'aberrations chromosomiques) et in vivo (test du micronoyau chez la souris) n'ont révélé aucun potentiel mutagène du chlorhydrate d'ambroxol.

Le chlorhydrate d'ambroxol n'a pas montré de propriétés cancérigènes dans les études animales réglementaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

36 mois.

6.3. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Solution buvable en flacon en verre brun type III de 200 ml.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.