1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'ambroxol..... 0,6 g

Pour 100 mL de solution buvable.

Excipients à effet notoire : sorbitol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

Posologie

Une graduation de 5 mL contient 30 mg de chlorhydrate d'ambroxol.

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.

Un godet-doseur gradué à 5 mL, 10 mL, 15 mL et 20 mL et une cuillère-mesure de 5 mL sont fournis pour permettre de mesurer la quantité de principe actif pour une prise :

Soit 5 à 10 mL du godet-doseur ou 1 à 2 cuillères-mesures.

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.

AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, 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 mentionnés à la rubrique 6.1.

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, AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, 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.

Excipients

Ce médicament contient 70g de sorbitol pour 100 mL de solution buvable

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

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

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

Il n'y a pas d'interactions cliniquement significatives connues avec d'autres médicaments.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le chlorhydrate d'ambroxol traverse la barrière placentaire.

Les études pré-cliniques 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 f?totoxique du chlorhydrate d'ambroxol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

L'administration d'ambroxol après la 28ème 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

Les études chez les animaux ont montré que le chlorhydrate d'ambroxol est excrété dans le lait maternel.

Bien que des effets néfastes ne soient pas attendus avec AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, solution buvable, chez les nourrissons allaités, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée en cas d'allaitement.

Fertilité

Les données cliniques sur la fertilité ne sont pas disponibles.

Les données pré-cliniques n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect sur la fertilité.

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

Les données post-commercialisation ne signalent aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été signalé avec AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, 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 (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)

Rare (? 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-?dème 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté chez l'homme.

D'après les cas de surdosage accidentel et/ou d'erreur de traitement rapportés, les symptômes observés sont cohérents avec les effets indésirables connus d'AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, 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 améliore, 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'?il 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 des formes orales à libération immédiate 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 une moyenne de 6,5 heures pour la formulation à libération prolongée.

La biodisponibilité absolue après la prise d'un comprimé à 30 mg a été de 79 %.

La prise de nourriture n'a pas influencé la biodisponibilité du chlorhydrate d'ambroxol quand il est administré par voie orale.

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. La mesure de la concentration plasmatique après administration orale répétée à dose thérapeutique n'a produit aucune accumulation du produit.

La clairance totale est de 660 mL/ min. La clairance rénale après administration orale représente approximativement 8 % de la clairance totale. Il a été estimé que la dose excrétée dans l'urine après 5 jours représente environ 83% de la dose totale (radioactivité).

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 large du chlorhydrate d'ambroxol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

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

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 dans les lymphocytes humains) et in vivo (test du micronoyau dans la moelle osseuse des souris) n'ont révélé aucun potentiel mutagène du chlorhydrate d'ambroxol.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérol, acide citrique monohydraté, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, arôme banane, sorbitol liquide (non cristallisable), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du flacon : à conserver 15 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

150 mL en flacon (verre brun de type III) fermé par un bouchon (polypropylène) muni d'un joint (polyéthylène à basse densité) avec un godet-doseur (polypropylène) gradué à 5 mL, 10 mL, 15 mL et 20 mL et une cuillère-mesure (polystyrène) graduée à 2,5 mL et 5 mL.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 361 769 8 0 : 150 mL en flacon (verre) + godet-doseur (polypropylène).
- 34009 361 926 6 9 : 150 mL en flacon (verre) + cuillère-mesure (polystyrène).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.