

CARACTÉRISTIQUES SOMMAIRES DU PRODUIT (RCP)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sirop MUCOLYN

Force

Hydrobromure de dextrométhorphan 5 mg, chlorure d'ammonium 50 mg, maléate de chlorphéniramine 2 mg et chlorhydrate de bromhexine 4 mg par 5 ml de sirop

Forme pharmaceutique

Sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Déclaration qualitative

Hydrobromure de dextrométhorphan BP, chlorure d'ammonium BP, maléate de chlorphéniramine BP et chlorhydrate de bromhexine BP

Déclaration quantitative

Chaque sirop de 5 ml contient : Bromhydrate de dextrométhorphan 5 mg

Chlorure d'ammonium 50 mg

Maléate de chlorphéniramine 2 mg

Chlorhydrate de bromhexine 4 mg

Excipient(s) à effet notoire

Menthol3 mg pour 5 ml

Sirop de sucre blanc raffiné 2,2 ml pour 5 ml

Couleur Bleu brillant0,025 mg pour 5 ml

Colorant Jaune tartrazine 0,075 mg pour 5 ml

Hydroxybenzoate de méthyle sodique4,5 mg pour 5 ml

Hydroxybenzoate de propyle sodique0,5 mg pour 5 ml

Saccharine sodique6,0 mg pour 5 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop

Un sirop vert clair et clair avec un arôme agréable.

4.1 Indications thérapeutiques

Le sirop MUCOLYN est indiqué pour tous les types de toux et de rhumes, c'est-à-dire utilisé comme expectorant et antitussif. Le sirop MUCOLYN est utile dans les affections allergiques, notamment la rhinite vasomotrice et l'urticaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Selon les directives du médecin OU : -

Utiliser toutes les 6 heures

Âge (années)	Dosage
2 - 6	2,5 ml
6 - 12	5 ml
Adultes	10 ml

Mode d'administration

Pour administration orale

4.3 Contre-indications

Le sirop MUCOLYN est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des composants du médicament.

Hydrobromure de dextrométhorphan

Le sirop MUCOLYN est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue au bromhydrate de dextrométhorphan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le bromhydrate de dextrométhorphan ne doit pas être utilisé chez les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par IMAO (voir rubrique 4.5). Il existe un risque de syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante de bromhydrate de dextrométhorphan et d'IMAO. L'utilisation concomitante de ces médicaments peut provoquer une augmentation de la pression artérielle et/ou une crise hypertensive (voir rubrique 4.5).

Ce produit est contre-indiqué chez les patients prenant des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS, voir rubrique 4.5).

L'hydrobromure de dextrométhorphan ne doit pas être administré aux patients présentant ou risquant de développer une insuffisance respiratoire.

Chlorure d'ammonium

Le chlorure d'ammonium ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Maléate de chlorphéniramine

Asthme aigu, hypersensibilité à l'un des composants ou à d'autres antihistaminiques. Nourrissons prématurés ou nouveau-nés en raison de leur sensibilité accrue aux effets antimuscariniques. Le sirop MUCOLYN ne doit pas être administré aux patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de ce traitement.

Chlorhydrate de bromhexine

Le chlorhydrate de bromhexine est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou une réaction idiosyncratique à la bromhexine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avertissements spéciaux

Le sirop MUCOLYN contient du sirop de sucre blanc raffiné. Les patients présentant une intolérance à certains sucres doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament.

Le sirop MUCOLYN contient du menthol qui peut provoquer un engourdissement de la bouche ou de la gorge. Évitez également de prendre le sirop MUCOLYN à fortes doses pour éviter la toxicité du menthol.

La prudence est de mise chez les patients asthmatiques et ne doit pas être pratiquée lors d'une crise aiguë.

Le sirop MUCOLYN peut provoquer une somnolence. Si tel est le cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Le sirop MUCOLYN doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'épilepsie, de troubles cardiovasculaires sévères, de troubles hépatiques, d'insuffisance rénale, de glaucome, de rétention urinaire, d'hypertrophie de la prostate, d'obstruction pyloroduodénale, d'asthme, de bronchite, de bronchectasie, de thyrotoxicose et d'hypertension sévère.

Le sirop MUCOLYN ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contre la toux et le rhume.

Ne pas dépasser la dose indiquée.

Précautions

Le sirop MUCOLYN doit être utilisé avec prudence chez les enfants atopiques en raison de la libération d'histamine.

Évitez les boissons alcoolisées.

Gardez le médicament hors de portée des enfants.

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

Hydrobromure de dextrométhorphan

Le dextrométhorphan ne doit pas être utilisé simultanément chez les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par IMAO car il existe un risque de syndrome sérotoninergique (par exemple, hyperpyrexie, hallucinations, excitation grossière ou coma).

Le dextrométhorphan est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 ; la possibilité d'interactions avec les inhibiteurs de cette enzyme, notamment l'amiodarone, l'halopéridol, la propafénone, la quinidine, les ISRS et la thioridazine, doit être gardée à l'esprit.

Le dextrométhorphan peut présenter des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool, des antihistaminiques, des psychotropes et d'autres médicaments dépresseurs du SNC.

Maléate de chlorphéniramine

Il peut y avoir une interaction entre la chlorphéniramine et l'un des médicaments suivants :

- Alcool
- Barbituriques (EG, Phénobarbital, Pentobarbital)
- Benzodiazépines (par exemple, lorazépam, diazépam)
- Clarithromycin

- Érythromycine
- Kétoconazole
- Inhibiteurs de la MAO (EG, phénelzine, tranylcypromine, moclobémide)
- Médicaments à effets anticholinergiques (EG, Benztropine, Diphenhydramine)

Chlorure d'ammonium

L'interférence avec l'équilibre acido-basique, par exemple par le chlorure d'ammonium et le bicarbonate de sodium, entraîne in vivo un changement de valence du complexe DMSA-[99mTc] technétium et par conséquent une accumulation réduite de ce complexe dans le cortex surrénalien dans le contexte d'une concentration marquée dans le foie et d'une excrétion urinaire plus rapide.

Chlorhydrate de bromhexine

Il n'existe aucune interaction significative connue avec d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Hydrobromure de dextrométhorphan

Grossesse

Bien que l'hydrobromure de dextrométhorphan soit largement utilisé depuis de nombreuses années sans conséquences néfastes apparentes, il n'existe pas de données spécifiques sur son utilisation pendant la grossesse.

Lactation

On ne sait pas si l'hydrobromure de dextrométhorphan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Maléate de chlorphéniramine

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du maléate de chlorphéniramine chez la femme enceinte. Le risque potentiel du maléate de chlorphéniramine chez l'homme est inconnu, mais son utilisation au cours du troisième trimestre peut entraîner des réactions chez le nouveau-né ou le prématuré.

La prudence est de mise lors de l'utilisation du médicament pendant la grossesse et il ne doit pas être utilisé à fortes doses.

Lactation

Le maléate de chlorphéniramine et d'autres antihistaminiques peuvent inhiber la lactation et peuvent être sécrétés dans le lait maternel.

Ne pas utiliser pendant l'allaitement, sauf si cela est jugé indispensable par un médecin.

La prudence est de mise lors de l'utilisation du médicament pendant l'allaitement et il ne doit pas être utilisé à fortes doses.

Chlorure d'ammonium

Grossesse

Les études contrôlées sur le chlorure d'ammonium chez les femmes enceintes ne montrent aucune preuve de risque

foetal.

La prudence est de mise lors de l'utilisation du médicament pendant la grossesse et il ne doit pas être utilisé à fortes doses.

Lactation

La sécurité du chlorure d'ammonium pendant l'allaitement n'a pas été établie, bien que son utilisation pendant cette période ne soit pas considérée comme constituant un danger.

Ne pas utiliser pendant l'allaitement, sauf si cela est jugé indispensable par un médecin.

La prudence est de mise lors de l'utilisation du médicament pendant l'allaitement et il ne doit pas être utilisé à fortes doses.

Chlorhydrate de bromhexine

Grossesse

La prudence est de mise lors de l'utilisation du médicament pendant la grossesse et il ne doit pas être utilisé à fortes doses.

Lactation

La prudence est de mise lors de l'utilisation du médicament pendant l'allaitement et il ne doit pas être utilisé à fortes doses.

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

Ne prenez pas le sirop MUCOLYN et ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machines car cela peut provoquer une somnolence.

4.8 Effets indésirables

Hydrobromure de dextrométhorphan

Le bromhydrate de dextrométhorphan provoque occasionnellement une légère somnolence, des étourdissements et des troubles gastro-intestinaux. Le médicament est relativement bien toléré et présente des effets secondaires mineurs et peu fréquents. Il provoque rarement des nausées et une gêne épigastrique. Il est contre-indiqué chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal.

Maléate de chlorphéniramine

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence des effets indésirables : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables identifiés lors de l'utilisation post-commercialisation du maléate de chlorphéniramine sont énumérés ci-dessous. Comme ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, la fréquence de certaines réactions est inconnue mais probablement rare ou très rare.

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Nervous system disorders*	Sedation, somnolence	Very common
	Disturbance in attention, abnormal coordination, dizziness headache	Common
Eye disorders	Blurred Vision	Common
Gastrointestinal disorders	Nausea, dry mouth	Common
	Vomiting, abdominal pain, diarrhoea,	Unknown
Immune system disorders	Febrile reactions, hypersensitivity, anaphylactic reactions	Unknown
Metabolism and nutritional disorders	Anorexia	Unknown
Blood and lymphatic system disorders	Haemolytic anaemia, blood dyscrasias	Unknown
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle twitching, muscle weakness	Unknown
Psychiatric disorders	Confusion*, excitation*, irritability*, nightmares*, depression	Unknown
Renal and urinary disorders	Urinary retention	Unknown
Skin and subcutaneous disorders	Exfoliative dermatitis, rash, urticaria, photosensitivity	Unknown
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Thickening of bronchial secretions	Unknown
Vascular disorders	Hypotension	Unknown
Hepatobiliary disorders	Hepatitis, including jaundice	Unknown
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus	Unknown
Cardiac disorders	Palpitations, tachycardia, arrhythmias	Unknown
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Common
	Chest tightness	Unknown

Chlorure d'ammonium

Le chlorure d'ammonium peut provoquer des troubles métaboliques acidose, éruption cutanée, convulsions, confusion mentale, irritabilité, somnolence, ammoniac symptômes de toxicité (transpiration, respiration altérée, rythme cardiaque lent, battements cardiaques irréguliers et coma), carence en calcium entraînant tétanie, faible taux de sang potassium (hypokaliémie), des taux élevés de chlorure dans le sang (hyperchlorémie), des douleurs abdominales, des nausées/vomissements et une hyperventilation.

Chlorhydrate de bromhexine

Des effets secondaires gastro-intestinaux peuvent survenir occasionnellement avec la bromhexine et une augmentation transitoire des valeurs d'aminotransférase sérique a été signalée. D'autres effets indésirables ont été signalés, notamment des maux de tête, des vertiges, des sueurs et des réactions allergiques.

4.9 Surdosage

Hydrobromure de dextrométhorphane

Signes et symptômes

On pense que le bromhydrate de dextrométhorphane présente une faible toxicité, mais les effets en cas de surdosage seront potentialisés par l'ingestion simultanée d'alcool et de médicaments psychotropes.

Un surdosage de dextrométhorphane peut être associé à des nausées, des vomissements, une dystonie, une agitation, une confusion, une somnolence, une stupeur, un nystagmus, une cardiotoxicité (tachycardie, ECG anormal incluant un allongement de l'intervalle QTc), une ataxie, une psychose toxique avec hallucinations visuelles, une hyperexcitabilité.

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

Un surdosage en bromhydrate de dextrométhorphane est également associé à des hallucinations mixtes, des troubles psychotiques, des convulsions, de la maladresse, des étourdissements, une dysarthrie, une léthargie, de l'hypertension, un syndrome sérotoninergique, des tremblements, une dépression du SNC, un myosis et une mydriase.

Traitement

Le traitement du surdosage doit être symptomatique et de soutien.

Le charbon actif peut être administré aux patients asymptomatiques qui ont ingéré des surdoses d'hydrobromure de dextrométhorphane au cours de l'heure précédente.

Chez les patients ayant ingéré du dextrométhorphane et étant sous sédation ou comateux, la naloxone, aux doses habituelles pour le traitement d'un surdosage d'opioïdes, peut être envisagée. La naloxone a été utilisée avec succès pour inverser les effets opioïdes centraux ou périphériques du dextrométhorphane chez les enfants (0,01 mg/kg de poids corporel).

Des benzodiazépines peuvent être utilisées contre les crises d'épilepsie, ainsi que des benzodiazépines et des mesures de refroidissement externes contre l'hyperthermie due au syndrome sérotoninergique.

Maléate de chlorphéniramine

Signes et symptômes

Un surdosage de maléate de chlorphéniramine peut provoquer les symptômes suivants : sécheresse de la bouche, des yeux, du nez et de la gorge, rythme cardiaque rapide, nausées et vomissements, agitation, respiration rapide, somnolence, pupilles dilatées, bouffées vasomotrices, fièvre, ralentissement du tube digestif, hypotension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, confusion, hallucinations, délire, psychose, convulsions, coma, perte de vie.

Traitement

Si le surdosage est récent, un professionnel de la santé peut administrer certains médicaments ou placer un tube dans l'estomac pour « pomper l'estomac ». Il n'est généralement pas recommandé de provoquer des vomissements en cas de surdosage de chlorphéniramine. Le traitement peut également impliquer des soins de soutien, qui

consistent à traiter les symptômes qui surviennent à la suite du surdosage.

Chlorure d'ammonium

Signes et symptômes

Un surdosage de chlorure d'ammonium a entraîné un degré grave d'acidose métabolique, de désorientation, de confusion et de coma.

Traitement

Si une acidose métabolique survient suite à un surdosage, l'administration d'une solution alcalinisante telle que le bicarbonate de sodium ou le lactate de sodium permettra de corriger l'acidose.

Un surdosage en sels de sodium peut provoquer une diarrhée, des nausées et des vomissements, une hypersensibilité et des convulsions.

Chlorhydrate de bromhexine

Signes et symptômes

Aucun symptôme de surdosage spécifique n'a été signalé à ce jour chez l'homme. Sur la base des rapports de surdosage accidentel et/ou d'erreurs de médication, les symptômes observés sont cohérents avec les effets secondaires connus de la bromhexine aux doses recommandées.

Traitement

Le traitement du surdosage doit être symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antitussifs et expectorants et code ATC : R05FB02

Mécanisme d'action

Hydrobromure de dextrométhorphan

Le dextrométhorphan supprime le réflexe de toux par une action directe sur le centre de la toux dans la moelle du cerveau. Le dextrométhorphan présente une forte affinité de liaison à plusieurs régions du cerveau, y compris le centre médullaire de la toux. Ce composé est un antagoniste des récepteurs NMDA et agit comme un bloqueur de canaux non compétitif. C'est l'un des antitussifs les plus utilisés et il est également utilisé pour étudier l'implication des récepteurs du glutamate dans la neurotoxicité.

Maléate de chlorphéniramine

Le maléate de chlorphéniramine se lie au récepteur de l'histamine H1. Cela bloque l'action de l'histamine endogène, ce qui entraîne un soulagement temporaire des symptômes négatifs provoqués par l'histamine.

Il a une faible action antimuscarinique et une action antisérotoninergique modérée et anesthésique locale. Il peut également provoquer une stimulation du système nerveux central (SNC) ou une dépression. Ces actions procurent un soulagement temporaire de l'écoulement nasal, des éternuements et des yeux larmoyants et qui démangent.

Chlorure d'ammonium

Le chlorure d'ammonium augmente l'acidité en augmentant la concentration en ions hydrogène. Le chlorure

d'ammonium peut être utilisé comme expectorant en raison de son action irritante sur la muqueuse bronchique. Cet effet provoque la production de liquide des voies respiratoires qui facilite la toux efficace.

Chlorhydrate de bromhexine

Dans les études cliniques, la bromhexine a montré un effet lytique et sécrétomoteur secret dans la région des voies bronchiques, ce qui facilite l'expectoration et soulage la toux.

Suite à l'administration d'antibiotiques bromhexine (amoxicilline, érythromycine et oxytétracycline), les concentrations dans les expectorations et les sécrétions bronchopulmonaires augmentent.

L'inflammation des voies respiratoires, l'augmentation de la sécrétion de mucus et l'altération de la clairance mucociliaire sont les signes distinctifs de diverses maladies des voies respiratoires. La clairance du mucus est nécessaire à la santé des poumons ; la bromhexine contribue à la clairance du mucus en réduisant sa viscosité et en activant l'épithélium ciliaire, ce qui permet aux sécrétions d'être expulsées des voies respiratoires.

Effets pharmacodynamiques

Hydrobromure de dextrométhorphan

Le bromhydrate de dextrométhorphan est une molécule de type opioïde indiquée en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la toux et de l'affection pseudobulbaire.

Le bromhydrate de dextrométhorphan agit de manière centrale (c'est-à-dire qu'il agit sur le cerveau) plutôt que de manière locale (sur les voies respiratoires). Il élève le seuil de toux, sans inhiber l'activité ciliaire.

Maléate de chlorphéniramine

Dans les réactions allergiques, un allergène interagit avec les anticorps IgE de surface des mastocytes et des basophiles et les lie entre eux. Une fois que le complexe mastocyte-anticorps-antigène est formé, une série complexe d'événements se produit qui conduit finalement à la dégranulation cellulaire et à la libération d'histamine (et d'autres médiateurs chimiques) par le mastocyte ou le basophile. Une fois libérée, l'histamine peut réagir avec les tissus locaux ou étendus par l'intermédiaire des récepteurs histaminiques. L'histamine, agissant sur les récepteurs H1, produit un prurit, une vasodilatation, une hypotension, des bouffées vasomotrices, des céphalées, une tachycardie et une bronchoconstriction. L'histamine augmente également la perméabilité vasculaire et potentialise la douleur. La chlorphéniramine est un antagoniste H1 de l'histamine (ou plus exactement, un agoniste inverse de l'histamine) de la classe des alkylamines. Elle entre en compétition avec l'histamine pour les sites récepteurs H1 normaux sur les cellules effectrices du tube digestif, des vaisseaux sanguins et des voies respiratoires. Il procure un soulagement efficace et temporaire des éternuements, des yeux larmoyants et qui démangent, ainsi que de l'écoulement nasal dus au rhume des foins et à d'autres allergies des voies respiratoires supérieures.

Chlorure d'ammonium

Le chlorure d'ammonium est un acidifiant systémique. Dans le foie, le chlorure d'ammonium est transformé en urée

avec libération d'ions hydrogène (ce qui abaisse le pH) et de chlorure.

Le chlorure d'ammonium peut être utilisé comme expectorant en raison de son action irritante sur la muqueuse bronchique. Cet effet provoque la production de liquide des voies respiratoires qui facilite la toux efficace. Complètement absorbé en 3 à 6 heures.

Chlorhydrate de bromhexine

Le chlorhydrate de bromhexine fluidifie les sécrétions des voies respiratoires, améliorant ainsi la respiration et l'inconfort associé au mucus épais dans les voies respiratoires associé à diverses affections respiratoires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Hydrobromure de dextrométhorphan

- Absorption

Le bromhydrate de dextrométhorphan est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal.

- Métabolisme

Il est métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine sous forme de dextrométhorphan inchangé et de métabolites déméthylés.

- Excrétion

Il est ensuite excrété dans l'urine sous forme de dextrométhorphan inchangé et de métabolites déméthylés, dont le bromhydrate de dextrométhorphan, qui a une certaine activité antitussive.

Maléate de chlorphéniramine

- Absorption

Après administration orale, le maléate de chlorphéniramine est absorbé. Les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum au bout de 2,5 à 6 heures environ. Il est ensuite absorbé par le tractus gastro-intestinal. Les effets qui peuvent se développer en 30 minutes sont maximaux en 1 à 2 heures et durent 4 à 6 heures.

- Distribution

Le maléate de chlorphéniramine est distribué dans le corps et transporté vers le SNC.

- Métabolisme

Le maléate de chlorphéniramine subit le premier passage du métabolisme et du recyclage entérohépatique.

Il est largement métabolisé, principalement en métabolites déméthylés inactifs qui sont excrétés principalement dans l'urine.

- Excrétion

Le maléate de chlorphéniramine est excrété dans l'urine et les fèces. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 30 heures, avec des valeurs moyennes allant de 2 à 43 heures.

Chlorure d'ammonium

- Absorption

Le chlorure d'ammonium est également absorbé par le tractus gastro-intestinal. Après administration orale, il est

rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, l'absorption complète se produisant dans les 3 à 6 heures.

- Métabolisme

Lors d'un test réalisé sur des volontaires sains, hommes et femmes, on leur a administré du chlorure d'ammonium par voie orale. On a observé une augmentation transitoire du pH sanguin. Les personnes atteintes de cirrhose ont montré une augmentation plus importante et plus prolongée par rapport à une valeur de base plus élevée. Cela signifie que leur foie a métabolisé le chlorure d'ammonium en urée et en acide chlorhydrique.

- Excrétion

Le chlorure d'ammonium est excrété par les reins sous forme d'urine.

Chlorhydrate de bromhexine

- Absorption

Le chlorhydrate de bromhexine est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

- Distribution

Après administration intraveineuse, le chlorhydrate de bromhexine a été rapidement et largement distribué dans tout l'organisme avec un volume moyen de distribution (Vss) allant jusqu'à 1209 ± 206 L (19 L/kg). La distribution dans le tissu pulmonaire (bronchique et parenchymateux) a été étudiée après administration orale de 32 mg et 64 mg de bromhexine. Les concentrations dans le tissu pulmonaire deux heures après la dose sont 1,5 à 4,5 fois plus élevées dans les tissus bronchiolo-bronchiques et entre 2,4 et 5,9 fois plus élevées dans le parenchyme pulmonaire par rapport aux concentrations plasmatiques. La bromhexine inchangée est liée aux protéines plasmatiques à 95 % (liaison non restrictive).

- Métabolisme

Le chlorhydrate de bromhexine est presque entièrement métabolisé en divers métabolites hydroxylés et en acide dibromanthranilique. Tous les métabolites et la bromhexine elle-même sont probablement conjugués sous forme de N-glucuronides et d'O-glucuronides. Il n'existe pas d'indices substantiels d'une modification du schéma métabolique par un sulfamide ou l'oxytétracycline. Les données pharmacocinétiques sont insuffisantes pour évaluer une éventuelle interaction médicamenteuse entre la bromhexine et l'érythromycine.

- Élimination

Le chlorhydrate de bromhexine est un médicament à taux d'extraction élevé après administration intraveineuse dans la plage du débit sanguin hépatique, 843-1073 mL/min, entraînant une forte variabilité inter- et intra-individuelle (CV > 30 %). Après administration de bromhexine radiomarquée, environ $97,4 \pm 1,9$ % de la dose ont été récupérés sous forme de radioactivité dans l'urine, avec moins de 1 % sous forme de composé parent.

Les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de bromhexine ont montré une diminution multiexponentielle. Après administration de doses orales uniques comprises entre 8 et 32 mg, la demi-vie d'élimination terminale variait entre 6,6 et 31,4 heures. La demi-vie pertinente pour prédire la pharmacocinétique de doses multiples est d'environ 1 heure, donc aucune accumulation n'a été observée après des doses multiples (facteur d'accumulation 1,1).

5.3 Données de sécurité précliniques

Hydrobromure de dextrométhorphan

Toxicologie générale

Les études de toxicité orale aiguë menées avec le dextrométhorphan rapportent les valeurs DL50 suivantes (mg/kg) : souris, 210 et rat, 116. La toxicité sous-cutanée aiguë avec le dextrométhorphan rapporte la valeur DL50 (mg/kg) : souris, 112. La toxicité intraveineuse aiguë avec le dextrométhorphan rapporte la valeur DL50 (mg/kg) : rat, 16,3. Des études de toxicité à doses répétées ont été menées sur des rats pendant 13 semaines à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg et 27 semaines à 10 mg/kg, et sur des chiens pendant 14 semaines par gavage oral à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg cinq jours par semaine. Le seul effet enregistré a été une réduction de la prise de poids corporel dans l'étude de 13 semaines sur les rats à la dose la plus élevée.

Le bromhydrate de dextrométhorphan s'est révélé négatif dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Le bromhydrate de dextrométhorphan 39 mg/kg s'est révélé négatif dans le test du micronoyau de souris in vivo et le test des comètes. Le bromhydrate de dextrométhorphan s'est révélé négatif dans le test d'aberration chromosomique in vitro testé jusqu'à 200 µg/ml.

Cancérogénicité

Il n'existe aucun rapport connu d'études de cancérogénicité animale pour le dextrométhorphan. Hydrobromure. Le poids global des preuves concernant le dextrométhorphan et ses analogues structuraux soutient la conclusion selon laquelle cette classe de produits chimiques à base de phénanthrène et le dextrométhorphan L'hydrobromure, en particulier, n'est pas génotoxique in vitro ou in vivo.

Tératogénicité

Aucune association n'a été observée entre l'hydrobromure de dextrométhorphan et les malformations.

Fécondité

L'accouplement, la gestation, la fertilité, la mise bas et la lactation ont été étudiés chez le rat à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg et aucun effet indésirable n'a été constaté.

Maléate de chlorphéniramine

DL50 orale (rat) : 306 mg/kg ; DL50 orale (souris) : 130 mg/kg ; DL50 orale (cobaye) : 198 mg/kg [Registre des effets toxiques des substances chimiques. Éd. D. Sweet, Département américain de la Santé et des Services sociaux : Cincinnati, 2010.]

Il s'agit également d'une légère toxine reproductive pour les femmes en âge de procréer.

L'activité antihistaminique de la chlorphéniramine est limitée principalement à son isomère (+). Le racémate est tout aussi toxique ou légèrement plus toxique en raison de la contribution de l'isomère (-). La toxicité peut donc être non spécifique, peut-être attribuable à l'action anesthésique locale et les effets toxiques (excitation/sédation, coma, convulsions et décès) ressemblent à ceux d'autres antihistaminiques H1 classiques. Des doses toxiques peuvent provoquer une hypotension attribuable à une dépression myocardique, un effet qui est plus évident avec l'isomère (-).

Cancérogénicité et mutagénicité

Les données expérimentales sur la cancérogénicité et la mutagénicité du maléate de chlorphéniramine indiquent l'absence de ces effets indésirables, mais le racémate et l'isomère (+) ont montré une certaine embryotoxicité dans les tests de fertilité.

Les concentrations antihistaminiques efficaces de maléate de chlorphéniramine in vitro sont d'environ 1 à 10 µg/L et des doses orales de 0,2 à 1 mg/kg antagonisent le bronchospasme induit par l'histamine chez les cobayes.

Chlorure d'ammonium

La DL50 « Rat » après administration orale est de : 1650 mg/kg.

Le surdosage de chlorure d'ammonium a entraîné une acidose métabolique grave, une désorientation, une confusion et un coma. Si une acidose métabolique survient après un surdosage, l'administration d'une solution alcalinisante telle que le bicarbonate de sodium ou le lactate de sodium permettra de corriger l'acidose.

Les patients recevant du chlorure d'ammonium doivent être surveillés afin de détecter les signes de toxicité de l'ammoniac, notamment (pâleur, transpiration, respiration irrégulière, bradycardie, arythmies cardiaques, contractions musculaires locales et générales, convulsions toniques et coma). Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un taux élevé de CO₂ total et de base tampon secondaire à une acidose respiratoire primaire. L'administration intraveineuse doit être lente pour éviter une irritation locale et des effets toxiques.

Chlorhydrate de bromhexine

Il n'existe aucune information disponible sur les données de sécurité précliniques du chlorhydrate de bromhexine en ce qui concerne :

- Cancérogénicité
- Mutagénicité
- Tératogénicité
- Fécondité

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Sirop de sucre
- Hydroxybenzoate de méthyle sodique
- Hydroxybenzoate de propyle sodique
- Carboxyméthylcellulose sodique (Carmellose sodique)
- Couleur Bleu Brillant
- Couleur Jaune Tartrazine
- Saccharine sodique
- Menthol
- Glycérol (Glycérine)

- Arôme Fraise Liquide
- Éthanol 96% (Alcool rectifié)
- Acide chlorhydrique
- Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Aucun

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit frais et sec, à moins de 30°C, à l'abri de la lumière directe.

Tenir hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient

Le sirop MUCOLYN est rempli dans des bouteilles en verre de couleur ambre de 100 ml et scellées avec un bouchon en aluminium de 25 mm. Ensuite, les bouteilles remplies et scellées sont étiquetées et emballées dans des cartons en aggloméré avec des encarts de documentation en papier.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et autres manipulations

- Ne jetez pas les médicaments que vous n'utilisez plus.
- Demandez à votre pharmacien ou à votre établissement médical comment éliminer correctement les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE COMMERCIALISATION ET ADRESSES DU SITE DE FABRICATION

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Nom: **SHELYS PHARMACEUTIQUES LTD**

Adresse: **Parcelle n° 696, nouvelle route Bagamoyo, Mwenge, Dar Es Salaam**

BP 32781 Dar Es Salaam

Pays: **Tanzanie**

Téléphone: **+255 22 2771715/6/7**

E-mail: info@tz.aspenpharma.com

Site de fabrication

Nom : **BETA HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD**

Adresse : Lot n° Nairobi/Block59/135, Mogadishu Road, zone industrielle, Nairobi

PO BOX 42569-00100 Nairobi, Kenya

Pays : KENYA

Téléphone : +254-20-2652042/89

E-mail: regulatory@ke.aspenpharma.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

E-2011-547

9. DATE DE PREMIÈRE IMMATRICULATION

Date de première immatriculation : 20 janvier 2017

Date de renouvellement de l'enregistrement : 20 janvier 2027

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Février 2025

11. DOSIMÉTRIE (LE CAS ÉCHÉANT)

Non applicable

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES (LE CAS ÉCHÉANT)

Non applicable