

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU  
PRODUIT  
VIFEX**

**[Sulfate de salbutamol, Chlorhydrate de bromhexine & Sirop  
Guaifénésine]**

**Table des Matières**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT .....	3
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.....	3
3. FORME PHARMACEUTIQUE .....	3
4. DONNÉES CLINIQUES.....	3
4.1 Indications thérapeutiques .....	3
4.2 Posologie et mode d'administration.....	3
4.3 Contre-indications.....	4
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi .....	4
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.....	4
4.6 Grossesse et allaitement.....	5
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines .....	5
4.8 Effets indésirables .....	5
4.9 Surdosage.....	5
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES .....	6
5.1 Propriétés pharmacodynamiques: .....	6
5.2 Propriétés pharmacocinétiques:.....	8
5.3 Données de sécurité préclinique.....	9
6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES .....	10
6.1 Liste des excipients .....	10
6.2 Incompatibilités.....	10
6.3 Durée de conservation .....	11
6.4 Précautions particulières de conservation.....	11
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur.....	11
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation .....	11
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ .....	11
8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	11
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION .....	11
10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE.....	11

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Sirop VIFEX

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque 5ml contient:

Sulfate de salbutamol BP

équivalent à Salbutamol BP 1 mg

Chlorhydrate de bromhexine BP 2 mg

Guaifénésine BP 50 mg

Base de sirop avec saveur mentholée

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Sirop

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### ***4.1 Indications thérapeutiques***

- Asthme bronchique
- Atélectasie emphysème
- Bronchite aiguë et chronique
- Bronchiectasie
- Tuberculose pulmonaire
- Coqueluche
- Pneumonie
- Autres conditions broncho-spastique

### ***4.2 Posologie et mode d'administration***

Chez les adultes: 10 ml (2 cuillerée à café) à prendre trois fois par jour.

Chez les enfants: 6-12 ans- 5-10ml (1-2 cuillerée à café) à prendre trois fois par jour et chez les enfants de moins de 6 ans – 5 ml (1 cuillerée à café) à prendre trois fois par jour.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'un ou plusieurs des composants de la formulation.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des troubles cardiovasculaires, en particulier une insuffisance coronarienne, des arythmies cardiaques, et de l'hypertension, des troubles convulsifs, un diabète sucré, du glaucome, de l'hyperthyroïdie, hypokaliémie, une sensibilité aux amines sympathomimétiques.

La guaifénésine peut augmenter la sécrétion des mucus avec la toux. La guaifénésine, en association avec de la Dextrométhorphane, ne doit pas être utilisée chez les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase.

La bromhexine peut aggraver les ulcères gastriques.

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

Le salbutamol ne doit pas être administré avec du Bénazépril, du Bendrofluméthiazide, de la Digoxine, des Inhibiteurs de la monoamine oxydase, du Pancuronium, de la Théophylline et du Vécuronium.

La guaifénésine peut augmenter la clairance rénale de l'urate et ainsi les niveaux inférieurs d'acide urique sérique. La guaifénésine peut produire une augmentation de l'acide 5-hydroxy-indole acétique urinaire et peut donc interférer avec l'interprétation de ce test pour le diagnostic du syndrome carcinoïde.

Aucune interaction médicamenteuse sérieuse n'a été signalée avec le Bromhexine.

#### ***4.6 Grossesse et allaitement***

Grossesse de Catégorie C.

On ne sait pas si le Salbutamol, la Guaifénésine et le Bromhexine sont excrétés dans le lait humain. En raison du potentiel tumorigène démontré avec le Salbutamol dans certaines études animales, une décision devrait être prise s'il faut cesser l'allaitement ou arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

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

Aucune étude n'a été réalisée en ce qui concerne les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### ***4.8 Effets indésirables***

Des tremblements, de la nervosité, des chevrottements, des maux de tête, des vertiges, de l'excitation, de l'hyperactivité, de l'insomnie, des troubles du sommeil, un comportement irritable, des pupilles dilatées, de la faiblesse, une tachycardie, des palpitations, des sueurs, des douleurs thoraciques, une épistaxis, une augmentation de l'appétit, des douleurs épigastriques, des maux d'estomac, des spasmes musculaires, des nausées, des vomissements et de la diarrhée peuvent se produire avec le sirop VIFEX.

#### ***4.9 Surdosage***

Les symptômes attendus avec un surdosage sont ceux de la stimulation excessive beta-adrénergique et/ou l'apparition ou l'exagération de l'un des symptômes énumérés sous les effets indésirables. En plus, des convulsions, de l'hypotension, des arythmies, des malaises, et de l'hypokaliémie peuvent également se produire. Comme avec tous les médicaments sympathomimétiques, un arrêt cardiaque et même la mort peuvent être associés à l'abus de Salbutamol. Le traitement consiste de l'arrêt du Salbutamol avec un traitement symptomatique approprié. L'utilisation judicieuse d'un récepteur bêta-bloquant cardiosélectif peut être considérée, en gardant à l'esprit qu'un tel médicament peut produire

un bronchospasme. Il n'existe pas de preuves suffisantes pour déterminer si la dialyse est favorable pour le surdosage de salbutamol.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques:**

L'action principale du Salbutamol est de stimuler l'adényl cyclase, l'enzyme qui catalyse la formation cyclique-3',5'-adénosine monophosphate (AMP cyclique) de l'adénosine triphosphate (ATP) dans les cellules beta-adrénergiques. L'AMP cyclique ainsi formé médiatise les réponses cellulaires. Les augmentations des taux d'AMP cyclique sont associées à la relaxation des muscles lisses des bronches et l'inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les cellules, en particulier des mastocytes. Des études pharmacologiques in vivo ont démontré que le Salbutamol a un effet préférentiel sur les récepteurs bêta2-adrénergiques comparé à l'isoprotérénol. Bien qu'il soit reconnu que les récepteurs bêta2-adrénergiques sont les récepteurs prédominant dans les muscles lisses bronchiques, les données indiquent qu'une population de bêta2-récepteurs dans le cœur humain existe dans une concentration entre 10 et 50%. La fonction précise de ces récepteurs n'a pas été établie.

La guaifénésine est un expectorant qui augmente les sécrétions fluides des voies respiratoires et aide à détacher le flegme et les sécrétions bronchiques. En réduisant la viscosité des sécrétions, la guaifénésine augmente l'efficacité du réflexe de la toux et l'action ciliaire dans l'élimination des sécrétions accumulés de la trachée et des bronches.

Le bromhexine est un expectorant/agent mucolytique qui a été étudié dans le traitement des troubles respiratoires. Le médicament est un dérivé du benzylamine (2-amino-3,5-dibromo-N-cyclohexyl N-chlorhydrate méthylbenzalimine) et également un dérivé de la vasicine et de l'acide adhatodic, des alcaloïdes obtenus à partir de la plante *Adhatoda vasica*. Suivant une administration orale, le Bromhexine augmente le volume de crachats et réduit la viscosité des sécrétions bronchiques chez les patients souffrants de bronchite chronique. Le

médicament a été signalé pour induire la dépolymérisation hydrolytique des fibres mucoprotéines et stimuler l'activité de l'épithélium cilié.

### **Expérience clinique**

Le sirop salbutamol a démontré être sûr et efficace chez les enfants asthmatiques. Des enfants asthmatiques (n=14; 3 à 6 ans) ont été étudiés pour déterminer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du sirop Salbutamol (Rachelefsky et al, 1981). Dans cette étude croisée à double insu, des patients ont reçu du sirop Salbutamol, 2 mg trois fois par jour (chez les patients pesant moins de 18 kg), 4 mg trois fois par jour (chez les patients pesant plus de 18 kg), pour une période de 2 semaines ou un placebo pour une période de 2 semaines. Le salbutamol fourni des augmentations importantes dans le volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEM-1) et le débit expiratoire maximum (25% à 75%) pendant une période de 3 heures. L'efficacité du Salbutamol a été évaluée par une mesure des scores de symptômes, des relevés WPF journalières, et le besoin de médicaments supplémentaires pour l'asthme. Bien que la plupart des enfants ont connu des changements cliniquement importants dans leurs fréquences cardiaques, aucun changement n'a été observé dans la pression artérielle (Rachelefsky et al, 1981).

Dans une série d'essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo, pour les toux à la fois en raison de maladie broncho-pulmonaire chronique et d'infections aiguës des voies respiratoires supérieures. Dans ces études, la toux a été quantifiée en utilisant un système informatisé standard et validé pour l'acquisition et l'analyse multidimensionnel du bruit de toux. Des paramètres objectifs clés, comme le dénombrement de la toux, l'intensité, la latence et l'effort total déployé ont été étudiés. La guaifénésine et le bromhexine ont montré des effets expectorant importants chez les patients souffrants d'une toux productive en raison de la maladie broncho-pulmonaire chronique (*Pulm Pharmacol. 1996 Oct-Déc.;9(5-6):299-308*).

La combinaison de Bromhexine orale de 30 milligrammes trois fois par jour pendant 15 jours en combinaison avec de la Cefotaxime par voie intramusculaire (1 gramme deux fois

par jour pendant les 7 premiers jours) a été rapporté être plus efficace que le traitement de Cefazidime par voie intramusculaire seul dans le traitement des exacerbations aiguës de bronchectasie dans une étude contrôlée à double insu par placebo impliquant 88 patients (Olivieri et al, 1991). La combinaison s'est avérée être statistiquement supérieure à l'eftazidime seule en ce qui concerne l'expectoration, la quantité de crachats et les résultats auscultatoires. Le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEM-1) a également été amélioré avec la combinaison. Cependant, beaucoup de ces changements n'ont pas semblé être cliniquement important, en particulier pour les résultats auscultatoires et les VEM-1 (changement positif d'environ 100 millilitres). La qualité des crachats et de la toux n'a pas différer entre les groupes. D'autres études sont nécessaires pour confirmer les avantages potentiels de hautes doses de Bromhexine dans les exacerbations de bronchectasie.

Des études contrôlées par placebo étudiant l'efficacité de Bromhexine dans des bronchites chroniques ont donne des résultants contradictoires. Dans certains essaies, du Bromhexine à des doses de 24 à 60 milligrammes quotidiennement par voie orale a été efficace pour augmenter la capacité ventilatoire, réduisant la difficulté d'expectoration, et produisant une amélioration clinique comparativement au placebo chez les patients atteints de bronchite chronique et certains patients atteints de bronchite et d'asthme (Gent et al, 1969; Valenti & Marengo, 1989).

### ***5.2 Propriétés pharmacocinétiques:***

Le Salbutamol est rapidement et bien absorbé après administration orale. Après l'administration orale, des concentrations plasmatiques maximales de Salbutamol d'environ 18ng/ml sont atteints dans les 2 heures suivantes et le médicament est éliminé avec une demi-vie d'environ 5-6 heures.

La guaifénésine est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal et est rapidement métabolisé et excrété dans l'urine. La guaifénésine a une demi-vie plasmatique de 1 heure. Le métabolite urinaire principale est l'acide lactique B-(2-méthoxyphénoxy).



Le bromhexine est bien absorbé après l'administration orale. Au moins 10 métabolites de Bromhexine ont été identifiés. L'Ambroxol est le métabolite actif. Approximativement 70% à 88% d'une dose orale de Bromhexine a été récupérée dans l'urine dans les 24 heures et 5 jours suivants, respectivement. Sa demi-vie d'élimination est de 6,5 heures.

### *5.3 Données de sécurité précliniques*

Une revue par Libretto SE sur la toxicologie de Salbutamol a été publiée en 1994. Dans cette revue, le Salbutamol n'a pas été trouvé d'être mutagène. Des valeurs LD<sub>50</sub> et d'autres études de toxicités aiguës ont indiqué une faible toxicité. Les résultats publiés pour les études de doses répétées étaient principalement ordinaires. De la tachycardie et rougeur de la peau ont été observés chez les chiens. Il y avait plusieurs résultats particuliers chez le rat en ce qui concerne la croissance de la glande salivaire, un élargissement de la glande de Harder, une augmentation de colloïde dans l'hypophyse et un léiomyome mésovarique. Des augmentations du poids du cœur associés à une inflammation, une hypertrophie des fibres musculaires, une nécrose du myocarde et une fibrose focale ont été observés chez les rats. Une malformation, sous la forme d'une fente palatine, a été signalée chez la souris mais pas chez les rats ou les lapins. Les effets liés au traitement signalés pour le salbutamol ne sont pas dus à la substance mais sont plutôt liés à la classe. Ils sont une expression de l'activité pharmacologique provoquée par l'excessive action bêta stimulant de fortes doses avec le médicament (Arch Toxicol. 1994;68(4):213-6).

La toxicité aiguë du Bromhexine est faible. La LD<sub>50</sub> orale chez les rats est à 800 jusqu'à 16000 mg/kg pc, chez les mâles et les femelles porcs guinée, elle est à 2200 et 4200 mg/kg pc, respectivement. Chez la souris, elle est supérieure à 10000 mg/kg, chez les chiens elle est supérieure à 21500 mg/kg et chez les lapines elle est supérieure à 4000 mg/kg pc. Les signes de toxicité comprennent la sédation, des troubles convulsives, l'épistaxis, l'hémorragie dans les chambres de l'œil, la perte de cheveux et une profondeur accrue de la respiration (EMEA, 1998).

**6.3 Durée de conservation**

36 mois.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température inférieure à 25°C. Protéger de la lumière.

**6.5 Nature est contenu de l'emballage extérieur**

Sirop de 100 ml rempli dans une bouteille polyéthylène trichlorure (PET) de couleur ambre et fermée avec un bouchon. Une tasse à mesurer est place sur la bouteille. Chaque bouteille est emballé dans un carton imprimé avec une notice. 40 de ces cartons sont emballés dans une boîte ondule extérieur.

**6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

À conserver à une température inférieure à 25°C. Protéger de la lumière.

Tenir hors de la portée des enfants.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Emcure Pharmaceuticals Ltd.

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

Sera fournie lorsque disponible.

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

Non applicable.

**10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE**

Non applicable.

La toxicité aigue de la Guaifénésine est faible et un surdosage est peu susceptible de produire des effets toxiques graves. Chez les animaux de laboratoire, aucune toxicité ne s'est produite lorsque la Guaifénésine a été administrée par sonde gastrique à des doses allant jusqu'à 5 g/kg.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sulfate de salbutamol  
Chlorhydrate de bromhexine  
Guaifénésine  
Acide citrique monohydraté  
Citrates de sodium  
Benzoate de sodium  
Propylène glycol  
Glycérol  
Glucose liquide  
Saccharose  
Aspartame  
Sorbitol 70%  
Saveur de framboise douce (de maison)  
Couleur de coucher de soleil jaune (de maison)  
Chloroforme  
Menthol  
Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

L'utilisation concomitante de salbutamol avec d'autres agents sympathomimétiques oraux n'est pas recommandée car une telle utilisation peut conduire à des effets cardiovasculaires nocifs.