

1.8. LE RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bronquidiazina CR suspension orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de 7,5 ml de suspension contient :

80 mg de triméthoprim

400 mg de sulfaméthoxazole

4 mg de chlorhydrate de bromhexine et

32,5 mg d'extrait fluide de baume de Tolu.

Excipients à effet notoire :

Chaque dose de 7,5 ml de suspension contient 450 mg de saccharose, 7,5 mg de benzoate de sodium (E211), 15 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 3,75 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension orale.

Suspension de couleur blanche, homogène, avec une odeur d'anis.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bronquidiazina CR est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans pour la prévention et le traitement de la pneumonie causée par *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*), chez les patients nécessitant l'action combinée d'un expectorant/mucolytique.

De plus, chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans, Bronquidiazina CR est également indiqué dans le traitement par voie orale des infections suivantes des voies respiratoires supérieures ou inférieures causées par des microorganismes sensibles à l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole (voir rubrique 5) lorsque l'utilisation d'agents antibactériens habituellement recommandés dans le traitement de première intention est jugée inappropriée :

- Bronchite aiguë
- Exacerbations aiguës de la bronchite chronique chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque
- Pneumonies
- Sinusite
- Otite moyenne aiguë

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée en cas de pneumonie causée par *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*)

Traitement

Adultes et enfants (à partir de 2 ans) : 20 mg/100 mg de triméthoprime/sulfaméthoxazole par kg de poids par jour (soit environ 1,9 ml de suspension orale par kg de poids par jour), administrés en deux doses ou plus réparties sur deux semaines. L'objectif consiste à obtenir le pic plasmatique ou des taux sériques de triméthoprime ≥ 5 microgrammes/ml (voir rubrique 4.8).

La dose maximale de bromhexine est de 6 mg chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, de 12 mg chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 48 mg chez les adultes. Si une dose de triméthoprime/sulfaméthoxazole dépassant la dose maximale de bromhexine est nécessaire, il convient d'utiliser d'autres présentations.

Prévention

Adultes et adolescents (âgés de plus de 12 ans) :

Les schémas posologiques suivants peuvent être utilisés :

- 15 ml de suspension orale par jour (soit environ 160 mg de triméthoprime/800 mg de sulfaméthoxazole/8 mg de bromhexine), 7 jours par semaine.
- 15 ml de suspension orale par jour (soit environ 160 mg de triméthoprime/800 mg de sulfaméthoxazole/8 mg de bromhexine), trois fois par semaine, un jour sur deux.

Enfants (à partir de 2 ans) :

Les schémas posologiques suivants peuvent être utilisés :

- Enfant âgés de 2 à 5 ans :
 - o 3,8 ml de suspension orale (soit environ 40 mg triméthoprime/200 mg de sulfaméthoxazole/2 mg de bromhexine) deux fois par jour, 7 jours par semaine.
 - o 3,8 ml de suspension orale (soit environ 40 mg triméthoprime/200 mg de sulfaméthoxazole/2 mg de bromhexine) deux fois par jour, 3 fois par semaine, un jour sur deux.
 - o 3,8 ml de suspension orale (soit environ 40 mg triméthoprime/200 mg de sulfaméthoxazole/2 mg de bromhexine) deux fois par jour, 3 jours consécutifs par semaine.
- Enfants âgés de 6 à 12 ans :
 - o 7,5 ml de suspension orale (soit environ 80 mg triméthoprime/400 mg de sulfaméthoxazole/4 mg de bromhexine) deux fois par jour, 7 jours par semaine.
 - o 7,5 ml de suspension orale (soit environ 80 mg triméthoprime/400 mg de sulfaméthoxazole/4 mg de bromhexine) deux fois par jour, 3 fois par semaine, un jour sur deux.
 - o 7,5 ml de suspension orale (soit environ 80 mg triméthoprime/400 mg de sulfaméthoxazole/4 mg de bromhexine) deux fois par jour, 3 jours consécutifs par semaine.

Les doses indiquées ci-dessus peuvent également être administrées en une dose unique, 3 jours consécutifs par semaine.

La dose quotidienne administrée pendant un jour de traitement est de l'ordre de 150 mg de triméthoprime/m²/jour et de 750 mg de sulfaméthoxazole/m²/jour. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 320 mg de triméthoprime et 1600 mg de sulfaméthoxazole.



La dose quotidienne totale de bromhexine ne doit pas dépasser 6 mg par jour chez les enfants âgés de 2 à 6 ans et 12 mg par jour chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.

Posologie standard recommandée dans le traitement des infections aiguës :

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans) : 15 ml de suspension orale (soit 160 mg de triméthoprim/800 mg de sulfaméthoxazole/8 mg de bromhexine) toutes les 12 heures.

Enfants âgés de plus de 2 ans :

- Enfants âgés de 2 à 5 ans : 3,8 ml de suspension orale (soit 40 mg de triméthoprim/200 mg de sulfaméthoxazole/2 mg de bromhexine) toutes les 12 heures.
- Enfants âgés de 5 à 11 ans : 7,5 ml de suspension orale (soit 80 mg de triméthoprim/400 mg de sulfaméthoxazole/4 mg de bromhexine) toutes les 12 heures.

La dose quotidienne totale de bromhexine ne doit pas dépasser 6 mg par jour chez les enfants âgés de 2 à 6 ans et 12 mg par jour chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.

Populations particulières

Patients âgés

Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité d'ajuster la posologie dans cette population. Il convient donc d'utiliser la dose standard.

Patients présentant une insuffisance rénale

Adultes et adolescents (âgés de plus de 12 ans) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose recommandée
> 30	Dose standard
15 à 30	La moitié de la dose standard
< 15	Administration déconseillée

Il est recommandé de mesurer la concentration plasmatique de sulfaméthoxazole tous les 2 à 3 jours dans des échantillons obtenus 12 heures après l'administration de Bronquidiazina CR. Si la concentration de sulfaméthoxazole totale dépasse 150 microgrammes/ml, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que la valeur soit inférieure à 120 microgrammes/ml.

Il n'existe pas de données pour les enfants de moins de 12 ans atteints d'insuffisance rénale.

Mode d'administration :

Il est recommandé de prendre Bronquidiazina CR avec de la nourriture ou une boisson afin de minimiser les troubles gastro-intestinaux éventuels. Pour une administration correcte de Bronquidiazina CR, il est recommandé de bien agiter le flacon avant utilisation.

Durée du traitement :

Si l'amélioration clinique n'est pas évidente après 7 jours de traitement, l'état du patient doit être réévalué.

4.3 Contre-indications

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité aux sulfamides.



- Patients atteints ou présentant un risque de porphyrie aiguë. Le triméthoprim et les sulfamides (mais pas spécifiquement le sulfaméthoxazole) ont été associés à une exacerbation clinique de la porphyrie.
- Grossesse et allaitement.
- Ne pas administrer chez les enfants de moins de 2 ans en raison de sa teneur en bromhexine.
- Ne pas administrer avec le dofétilide (voir rubrique 4.5).
- Tableaux avancés d'insuffisance hépatique et rénale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si l'on considère que ce médicament est un traitement approprié chez les patients recevant d'autres produits anti-folate (méthotrexate), une supplémentation en folate doit être envisagée (voir rubrique 4.5) en raison d'un risque accru d'effets myélosuppresseurs.

La résistance à l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole des microorganismes les plus fréquemment impliqués dans l'otite moyenne aiguë et l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique (*S. pneumoniae*) peuvent varier d'un pays à l'autre. Le professionnel de santé doit tenir compte des données relatives à la résistance au niveau local.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant souffert d'un ulcère gastrique ou duodénal. Comme les mucolytiques peuvent altérer la barrière de la muqueuse digestive, il convient d'évaluer soigneusement la nécessité de leur utilisation par rapport au risque d'hémorragie chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal.

Au début du traitement, la fluidification et la mobilisation des sécrétions peuvent obstruer partiellement les bronches. Cet effet diminue au cours du traitement. Pour cette raison, il faut tenir compte du rapport bénéfice/risque dans les cas suivants : patients asthmatiques, ayant des antécédents d'un bronchospasme ou présentant une autre insuffisance respiratoire grave ou une difficulté à tousser, car une augmentation des sécrétions peut entraîner l'obstruction des voies respiratoires si l'expectoration n'est pas appropriée, bien que cette réaction se produise surtout en cas d'administration par d'autres voies.

La clairance de la bromhexine ou de ses métabolites peut être diminuée chez les patients présentant une maladie hépatique ou rénale grave.

Pendant le traitement, l'exposition prolongée à la lumière solaire doit être évitée, car des réactions de photosensibilité peuvent survenir.

Des cas rares de décès ont été rapportés, en raison de réactions graves, incluant une nécrose hépatique fulminante, une agranulocytose, une anémie aplasique, d'autres dyscrasies sanguines et une hypersensibilité de l'appareil respiratoire.

Des réactions cutanées graves susceptibles de mettre en danger le pronostic vital du patient, liées à l'utilisation du cotrimoxazole et de la bromhexine, telles que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalées.



Il convient d'informer les patients des signes et symptômes et de surveiller étroitement l'apparition de réactions cutanées. Le risque d'apparition d'un SSJ, d'une NET et d'une PEAG est plus élevé pendant les premières semaines de traitement.

Si des symptômes ou signes de SSJ ou de NET apparaissent (par exemple, une éruption cutanée progressive accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses), le traitement par Bronquidiazina CR doit être arrêté.

Les meilleurs résultats dans la prise en charge d'un SSJ et d'une NET sont dus à un diagnostic précoce et à l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. L'arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SSJ ou une NET en raison de l'utilisation de Bronquidiazina CR, il ne doit plus être traité ultérieurement par un médicament contenant du cotrimoxazole (triméthoprine/sulfaméthoxazole).

L'apparition d'un érythème généralisé fébrile accompagné de pustules au début du traitement peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). En cas de diagnostic de PEAG, le traitement par Bronquidiazina CR doit être arrêté.

Bronquidiazina CR ne doit pas être administré aux patients présentant des anomalies hématologiques graves à l'exception des cas sous surveillance médicale étroite. Le cotrimoxazole, administré aux patients traités par des cytotoxiques, n'a aucun effet supplémentaire ou un effet négligeable sur la moelle osseuse ou le sang périphérique.

Il est conseillé d'effectuer chaque mois des numérations sanguines lorsque Bronquidiazina CR est administré pendant des périodes prolongées, ou lorsqu'il est administré aux patients carencés en folate ou aux patients âgés compte tenu du risque potentiel de modifications asymptomatiques des paramètres hématologiques de laboratoire en raison de l'absence de folate disponible. Ces modifications peuvent être réversibles par l'administration d'acide folinique (5 à 10 mg/jour) qui n'interfère pas avec l'activité antibactérienne.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale connue, la posologie doit être adaptée (voir rubrique 4.2)

Une diurèse appropriée doit être maintenue à tout moment. L'apparition d'une cristallurie *in vivo* est rare, bien que des cristaux de sulfonamide aient été retrouvés dans l'urine de patients traités. Le risque peut être augmenté chez les patients présentant une hypoalbuminémie.

La prudence est de mise dans le traitement de patients présentant une lésion grave du parenchyme hépatique, car des changements au niveau de l'absorption et du métabolisme du triméthoprine et du sulfaméthoxazole peuvent se produire.

Dans de très rares cas, l'utilisation de l'association triméthoprine/sulfaméthoxazole peut entraîner le développement d'une colite pseudomembraneuse en raison de la colonisation par *Clostridium difficile*.



Une hémolyse peut se produire chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Les patients atteints de phénylcétonurie doivent tenir compte du fait que le triméthoprime modifie le métabolisme de la phénylalanine, bien que cela ne soit pas significatif en cas de régime restrictif approprié.

Chez les patients à risque d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie, une surveillance étroite du potassium et sodium sérique est recommandée.

Bronquidiazina CR ne doit pas être utilisé pour traiter une pharyngite causée par le streptocoque β -hémolytique du groupe A (*S. pyogenes*), car l'éradication de ce microorganisme de l'oropharynx est moins efficace qu'avec de la pénicilline.

Toxicité respiratoire

Pendant le traitement avec le cotrimoxazole, des cas très rares et graves de toxicité respiratoire, évoluant parfois en syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés. L'apparition de signes pulmonaires, tels que la toux, la fièvre et la dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires et de détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être des signes préliminaires d'un SDRA. Dans de telles circonstances, l'administration de Bronquidiazina CR doit être interrompue et un traitement approprié doit être administré.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

De très rares cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été signalés chez les patients traités avec le cotrimoxazole. La lymphohistiocytose hémophagocytaire est un syndrome potentiellement mortel d'activation immunitaire pathologique, caractérisée par les signes et symptômes cliniques d'une inflammation systémique excessive (p. ex., fièvre, hépatosplénomégalie, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie, ferritine sérique élevée, cytopénies et hémophagocytose). L'état des patients présentant des manifestations précoces d'une activation immunitaire pathologique doit être immédiatement évalué. Si le diagnostic de lymphohistiocytose hémophagocytaire est établi, le traitement par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole doit être arrêté.

Rarement, des cas de réactions d'hypersensibilité avec une éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS) associés à l'utilisation de Bronquidiazina C.R ont été signalés.

Interférence avec les tests analytiques

Ce médicament peut modifier les résultats de certains tests analytiques (voir rubrique 4.5).

Patients âgés

La prudence est de mise car il s'agit d'un groupe plus sensible aux réactions indésirables et plus susceptible de présenter des effets graves résultant de maladies coexistantes, par exemple, une altération de la fonction rénale et/ou hépatique et/ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments.



Mises en garde concernant les excipients

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 7,5 mg de benzoate de sodium (E210) pour chaque 7,5 ml de suspension.

Des réactions allergiques (éventuellement retardées) peuvent survenir car il contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Ce médicament contient moins de 23 mg de sodium (1 mmol) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Dofétilide

Des taux plasmatiques élevés de dofétilide ont été signalés après l'administration simultanée de triméthoprime et de dofétilide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide peut provoquer des arythmies ventriculaires associées à des allongements de l'intervalle QT, y compris des torsades de pointes. L'administration concomitante de dofétilide et de triméthoprime est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Antagonistes de l'acide folique

Bronquidiazina CR peut renforcer l'action anti-folique chez les patients traités en concomitance par d'autres médicaments dépléteurs de folates, tels que la phénytoïne ou le méthotrexate, et peut accroître le risque de myélosuppression. Si l'on considère que ce médicament est un traitement approprié chez les patients recevant d'autres médicaments antagonistes de l'acide folique, une supplémentation en folate doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Le cotrimoxazole peut augmenter la fraction libre des taux de méthotrexate dans le plasma, par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques et diminution de sa sécrétion tubulaire. De plus, une addition de l'effet anti-folate peut se produire. Il peut donc y avoir un risque accru d'effets myélosuppresseurs.

Phénytoïne

Le cotrimoxazole augmente la demi-vie de la phénytoïne. En cas d'administration concomitante, il convient de tenir compte de l'effet excessif de la phénytoïne. Il est important de surveiller l'état du patient et le taux sérique de phénytoïne.

Sulfonylurées

Une potentialisation de l'action des antidiabétiques oraux de type sulfonylurées a été rarement signalée. Il convient de surveiller les glycémies.

Antidiabétiques, anticoagulants et antiarythmiques

Les sulfamides peuvent renforcer l'action d'autres médicaments par déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques. En particulier, les patients sous traitement anticoagulant ou antidiabétique oral doivent être surveillés pendant le traitement concomitant. En cas de



variation de la réponse aux doses habituelles d'anticoagulant ou d'antidiabétique, la dose doit être réajustée pendant l'administration concomitante de sulfamide.

Bronquidiazina CR peut renforcer l'effet de la digoxine, du procainamide et de la warfarine. Le cotrimoxazole renforce l'activité anticoagulante de la warfarine via l'inhibition stéréosélective de son métabolisme. L'utilisation concomitante du triméthoprim et de la digoxine a montré une augmentation des taux plasmatiques de digoxine chez certains patients âgés.

Thiazides

L'administration préalable ou simultanée de diurétiques, essentiellement de thiazides, avec l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) peut entraîner un risque accru de thrombocytopénie, surtout chez les personnes âgées présentant une insuffisance cardiaque.

Ciclosporine

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée chez des transplantés rénaux traités par le cotrimoxazole et la ciclosporine.

Pyriméthamine

Certains rapports suggèrent que les patients recevant des doses de pyriméthamine supérieures à 25 mg par semaine peuvent développer une anémie mégaloblastique lorsqu'ils sont traités en concomitance par le cotrimoxazole.

L'utilisation simultanée d'autres hémolytiques avec des sulfamides peut renforcer les effets secondaires toxiques, et avec d'autres médicaments hépatotoxiques peut augmenter le risque d'hépatotoxicité.

Antirétroviraux

Le traitement simultané avec la zidovudine peut augmenter le risque de réactions indésirables hématologiques au cotrimoxazole. Si le traitement concomitant est nécessaire, il convient de contrôler les paramètres hématologiques (voir rubrique 4.4).

L'administration de ce médicament entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison du composant triméthoprim. La lamivudine n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. Lorsque l'administration concomitante est justifiée, les patients doivent être surveillés sur le plan clinique.

Procainamide, amantadine

Lorsque le triméthoprim est administré avec des médicaments qui forment des cations au pH physiologique et qui sont partiellement excrétés par sécrétion rénale active (par exemple, procainamide, amantadine), il existe un risque d'inhibition compétitive de ce processus, pouvant entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'un des médicaments ou des deux.

Phénylalanine

Le triméthoprim modifie le métabolisme de la phénylalanine (voir rubrique 4.4).

Rifampicine



L'utilisation concomitante de la rifampicine et du cotrimoxazole entraîne un raccourcissement de la demi-vie plasmatique du triméthoprime au bout d'une semaine. Ceci ne semble pas avoir d'importance sur le plan clinique.

Antibiotiques

La bromhexine peut augmenter les concentrations sériques de certains antibiotiques (p. ex., amoxicilline, oxytétracycline et érythromycine) dans le tissu pulmonaire. Cependant, l'importance clinique de cette interaction n'a pas été démontrée.

Antitussif et inhibiteurs de la sécrétion bronchique

L'administration simultanée d'un antitussif (anticholinergiques, antihistaminiques, etc.) provoque l'inhibition du réflexe de la toux et peut entraîner une stase du mucus fluidifié par la bromhexine.

Les inhibiteurs de la sécrétion bronchique (anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques H₁, antiparkinsoniens, IMAO, neuroleptiques) peuvent s'opposer aux effets de la bromhexine.

Autres

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent un autre traitement entraînant une hyperkaliémie.

Interférence avec les tests analytiques :

Le triméthoprime interfère avec les tests pour le dosage sérique du méthotrexate lorsque la dihydrofolate réductase de *Lactobacillus casei* est utilisée. Il n'y a pas d'interférence si le méthotrexate est mesuré par la méthode de dosage radio-immunologique.

Le triméthoprime peut interférer avec le dosage de la créatinine plasmatique lorsque la réaction au picrate alcalin est utilisée. Cela peut entraîner une surestimation de la créatinine plasmatique/sérique de l'ordre de 10 %.

L'inhibition fonctionnelle de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine peut provoquer une fausse diminution du taux estimé de la clairance de la créatinine.

Le cotrimoxazole peut modifier les résultats de la fonction thyroïdienne.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime, de la bromhexine et du baume de Tolu chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Cependant, Bronquidiazina CR est contre-indiqué pendant la grossesse.

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole traversent la barrière placentaire.

Le triméthoprime est un antagoniste du folate et, lors d'études menées sur les animaux, les deux substances ont entraîné des malformations fœtales (voir rubrique 5.3).

Le sulfaméthoxazole entre en compétition avec la bilirubine pour la liaison à l'albumine plasmatique. Lorsque l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole est administrée à la mère avant l'accouchement, il peut y avoir un risque de précipitation ou d'exacerbation d'une hyperbilirubinémie néonatale, avec un risque théorique associé d'ictère nucléaire (kernicterus) car des taux plasmatiques significatifs du médicament d'origine maternelle persistent pendant plusieurs jours chez le nouveau-né. Ce risque théorique est particulièrement important chez les enfants ayant un risque accru d'hyperbilirubinémie, tels que les prématurés ou les enfants ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. L'administration de cotrimoxazole au cours de l'étape finale de la grossesse doit donc être évitée.

La bromhexine traverse la barrière placentaire. Il n'existe pas d'études précliniques de tératogénèse suffisantes (voir rubrique 5.3). En clinique, le suivi des femmes enceintes exposées à un traitement par la bromhexine est insuffisant pour pouvoir exclure totalement le risque. Par mesure de précaution, il est donc préférable de ne pas utiliser la bromhexine pendant la grossesse.

Allaitement

Le triméthoprim, le sulfaméthoxazole et la bromhexine sont excrétés dans le lait maternel.

Lorsque les enfants présentent une hyperbilirubinémie ou sont susceptibles de développer une hyperbilirubinémie, lorsqu'ils sont prématurés ou qu'ils présentent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), l'administration de cotrimoxazole doit être évitée chez les mères qui allaitent.

Fertilité

Sur la base de l'expérience préclinique disponible, rien n'indique que l'utilisation de la bromhexine ait des effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Pendant le traitement par Bronquidiazina CR, des étourdissements dus à la bromhexine peuvent parfois être observés. Il faut donc en tenir compte lors de la conduite de véhicules ou de la manipulation de machines dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données issues d'essais cliniques publiés ont été utilisées afin de déterminer la fréquence des effets indésirables allant de « très fréquent » à « rare ». Les effets indésirables très rares ont été déterminés sur la base des données de l'expérience après la mise sur le marché et font donc plus référence à une fréquence issue de rapports qu'à une fréquence « réelle ». De plus, l'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.



Infections et infestations

Fréquent : candidose.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie mégalo-blastique, anémie aplasique, anémie hémolytique auto-immune, méthémoglobinémie, éosinophilie, purpura, hémolyse chez certains patients sensibles carencés en G6PD.

Affections du système immunitaire

Très rare : maladie sérique, anaphylaxie, myocardite allergique, œdème de Quincke, fièvre médicamenteuse, vascularite allergique ressemblant au purpura de Schönlein-Henoch, périartérite noueuse, lupus érythémateux disséminé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : hyperkaliémie.

Très rare : hypoglycémie, hyponatrémie, anorexie.

Affections psychiatriques

Très rare : dépression, hallucinations.

Affections du système nerveux central

Fréquent : maux de tête.

Très rare : méningite aseptique, convulsions, névrite périphérique, ataxie, vertige, acouphènes, étourdissements.

La méningite aseptique a été rapidement réversible à l'arrêt du traitement, mais a réapparu dans une série de cas après une nouvelle exposition aussi bien au cotrimoxazole qu'au triméthoprime seul.

Affections oculaires

Très rare : uvéite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : bronchospasme.

Très rare : toux, dyspnée, infiltrats pulmonaires.

La toux, la dyspnée et les infiltrats pulmonaires peuvent être les premiers symptômes d'une hypersensibilité respiratoire, qui, dans de très rares cas, peut être mortelle.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, diarrhée.

Peu fréquent : vomissements, douleur au niveau de la partie supérieure de l'abdomen.

Très rare : glossite, stomatite, colite pseudomembraneuse, pancréatite.

Fréquence indéterminée : pyrosis.

Affections hépatobiliaires

Très rare : augmentation des transaminases sériques, augmentation des taux de bilirubine, ictère cholestatique, nécrose hépatique.

L'ictère cholestatique et la nécrose hépatique peuvent être mortels.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruptions cutanées.

Rare : réactions d'hypersensibilité au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), exanthème, urticaire.

Très rare : photosensibilité, dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse fixe, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

La nécrolyse épidermique toxique entraîne une mortalité élevée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare : arthralgie, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : altération de la fonction rénale (parfois rapportée comme insuffisance rénale), néphrite interstitielle.

Effets associés au traitement de la pneumonie causée par *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) (connue sous le sigle PPC)

Très rare : réactions graves d'hypersensibilité, éruptions, fièvre, neutropénie, thrombocytopénie, augmentation des enzymes hépatiques, hyperkaliémie, hyponatrémie et rhabdomyolyse.

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et les patients atteints d'infection par le VIH.

Des réactions d'hypersensibilité graves aux doses élevées utilisées dans le traitement de la PPC ont été signalées, nécessitant l'arrêt du traitement. Si des signes de dépression de la moelle osseuse apparaissent, le patient doit recevoir une supplémentation en folinate de calcium (5 à 10 mg/jour). Des réactions d'hypersensibilité graves ont également été signalées chez les patients présentant une PPC après une nouvelle exposition au cotrimoxazole, dans certains cas après un intervalle de quelques jours entre les prises.

Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez les patients porteurs du VIH traités par le cotrimoxazole pour la prévention ou le traitement de la PPC.



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 Pharmacovigilance des médicaments à usage humain.

4.9 Surdosage

Symptômes

Le surdosage peut provoquer les symptômes suivants : nausées, vomissements, étourdissements, troubles visuels et mentaux, ictère, purpura et pétéchies. Des cas très graves peuvent entraîner une hématurie, une anurie ou une cristallurie.

En cas de surdosage aigu par le triméthoprim, une dépression médullaire a été observée.

Traitement

En l'absence de vomissements, il convient de les provoquer.

Il est recommandé de maintenir les voies respiratoires libres de sécrétions, en allongeant le patient et en effectuant une aspiration bronchique.

Un lavage gastrique doit être effectué (de préférence dans les 30 minutes suivant l'ingestion) bien que l'absorption au niveau gastro-intestinal soit généralement très rapide et complète après environ 2 heures. Ceci n'est peut-être pas le cas lors d'un surdosage grave. En fonction de l'état de la fonction rénale, il est recommandé d'administrer des liquides si l'élimination par l'urine est faible. L'acidification de l'urine favorise l'élimination du triméthoprim. L'alcalinisation de l'urine favorise l'élimination du sulfaméthoxazole. Les deux substances, le triméthoprim et le sulfaméthoxazole, sont dialysables par hémodialyse. La dialyse péritonéale n'est pas efficace.

Dans certains cas, les réactions d'hypersensibilité peuvent nécessiter l'utilisation de corticoïdes.

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle, consulter le centre antipoison et de toxicovigilance.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations pour la toux et le rhume. Expectorants et/ou mucolytique et avec des anti-infectieux. Code ATC : R05CZ

Mécanisme d'action :

Le sulfaméthoxazole inhibe par compétition l'utilisation de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) dans la synthèse de la dihydrofolate qui a lieu dans la cellule bactérienne, entraînant une bactériostase.



Le triméthoprim inhibe de manière réversible la dihydrofolate réductase bactérienne (DHFR), une enzyme active dans la voie métabolique du folate, qui transforme la dihydrofolate en tétrahydrofolate. En fonction des conditions, l'effet peut être bactéricide.

Ainsi, le triméthoprim et le sulfaméthoxazole bloquent deux étapes consécutives de la biosynthèse des purines et donc des acides nucléiques essentiels à de nombreuses bactéries. Cette action entraîne une potentialisation importante de l'activité *in vitro* entre les deux agents.

L'affinité du triméthoprim pour la DHFR des mammifères est 50 000 fois plus faible que pour l'enzyme bactérienne correspondante.

La bromhexine est un agent mucolytique et expectorant. Le mécanisme d'action de la bromhexine est basé sur l'activation de la sialyltransférase, une enzyme qui intervient dans la synthèse des sialomucines. Elle possède une grande capacité fluidifiante de la sécrétion bronchique, en fragmentant les fibres des mucopolysaccharides responsables de la viscosité de l'expectoration. De plus, un de ses métabolites, l'ambroxol, possède une plus grande activité mucolytique et sécrétoire que la bromhexine. L'effet est complété par l'activité balsamique et expectorante du sirop baume de Tolu.

Mécanisme de résistance

Les études *in vitro* ont démontré que la résistance bactérienne peut se développer plus lentement avec l'association sulfaméthoxazole/triméthoprim qu'avec les deux composés administrés séparément.

La résistance au sulfaméthoxazole peut être déclenchée par différents mécanismes. Les mutations bactériennes provoquent une augmentation de la concentration de PABA qui déplace le sulfaméthoxazole, entraînant une réduction de l'effet inhibiteur sur l'enzyme dihydroptéroate synthétase. Un autre mécanisme de résistance médié par des plasmides entraîne la production de l'enzyme dihydroptéroate synthétase altérée avec une affinité réduite pour le sulfaméthoxazole comparativement à l'enzyme sauvage.

La résistance au triméthoprim peut être déclenchée par plusieurs mécanismes, le plus important étant celui médié par des plasmides. Elle se produit via une mutation qui entraîne la production de l'enzyme dihydrofolate réductase altérée avec une plus faible affinité pour le triméthoprim comparativement à l'enzyme sauvage.

Effets pharmacodynamiques

La plupart des bactéries pathogènes communes sont sensibles *in vitro* au triméthoprim et au sulfaméthoxazole à des concentrations inférieures à celles obtenues dans le sang, les liquides tissulaires et l'urine après l'administration des doses recommandées. L'activité *in vitro* ne signifie pas nécessairement que l'efficacité clinique a été démontrée.

Concentrations critiques

Concentrations critiques conformément à l'EUCAST (2021) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) :

Entérobactéries : $S \leq 2$ $R > 4$



Stenotrophomonas maltophilia : $S \leq 0,001$ R > 4
Acinetobacter : $S \leq 2$ R > 4
Staphylococcus : $S \leq 2$ R > 4
Streptococcus ABCG : $S \leq 1$ R > 2
Streptococcus pneumoniae : $S \leq 1$ R > 2
Haemophilus influenzae : $S \leq 0,5$ R > 1
Moraxella catarrhalis : $S \leq 0,5$ R > 1
Pseudomonas aeruginosa et d'autres bacilles à Gram négatif non fermentaires : $S \leq 2^*$ R > 4*
Listeria monocytogenes : $S \leq 0,06$ R > 0,06
Pasteurella multocida : $S \leq 0,25$ R > 0,25
Kingella kingae : $S \leq 0,25$ R > 0,25
Aeromonas spp. : $S \leq 2$ R > 4
Achromobacter xylosoxidans : $S \leq 0,125$ R > 0,125
Vibrio spp. : $S \leq 0,5$ R > 0,5
Burkholderia pseudomallei : $S \leq 0,001$ R > 4

S = sensible, R = résistant. *Concentrations critiques CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) car pour ces microorganismes les concentrations critiques EUCAST ne sont pas actuellement disponibles.

Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans le rapport de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées sous forme de concentration de triméthoprime.

Sensibilité

La prévalence de la résistance pour les espèces sélectionnées peut varier en fonction de la localisation géographique et du temps. Il est donc conseillé de consulter les informations locales sur la résistance, en particulier lorsqu'il s'agit d'infections graves. Si nécessaire, il convient de demander conseil lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que dans au moins certains types d'infections l'utilité de ce médicament est discutable. Ces informations ne donnent qu'une indication sur les probabilités qu'un microorganisme soit sensible ou non à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole.

<u>Espèces habituellement sensibles :</u>
Aérobies à Gram positif : <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Aérobies à Gram négatif : <i>Burkholderia pseudomallei</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella granulomatis</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème :</u>



Aérobies à Gram positif :
Enterococcus faecalis[¥]
Enterococcus faecium[¥]
Nocardia spp.

Streptococcus pneumoniae
Aérobies à Gram négatif :
Citrobacter spp.

Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia spp.

Salmonella enteritidis
Serratia marcescens
Shigella spp.

Yersinia spp.*

Vibrio cholerae
Microorganismes intrinsèquement résistants :
Aérobies à Gram négatif :
Pseudomonas aeruginosa[§]

*À l'exception de *Y. pestis*

¥ Les entérocoques sont habituellement sensibles *in vitro* à l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole, bien qu'ils soient résistants aux sulfamides seuls.

§ Le microorganisme *P. aeruginosa* est résistant au triméthoprim et modérément sensible aux sulfamides. Bien qu'il puisse être sensible au cotrimoxazole *in vitro*, il doit être considéré comme résistant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, le triméthoprim et le sulfaméthoxazole sont rapidement absorbés, leur biodisponibilité est de 99 % et les concentrations sériques maximales sont atteintes après 2 et 4 heures, respectivement. La présence de nourriture ne semble pas retarder l'absorption.

Les taux efficaces persistent dans le sang jusqu'à 24 heures après l'administration d'une dose thérapeutique. Les taux à l'état d'équilibre chez les adultes sont atteints après l'administration pendant 2 à 3 jours. Aucun des deux composants n'a d'effet notable sur les concentrations atteintes dans le sang par l'autre. Le rapport des concentrations plasmatiques, une fois le plateau atteint après des administrations par voie orale répétées est d'environ 20 à 1 (sulfaméthoxazole comparé au triméthoprim).

La bromhexine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal, les concentrations sériques maximales étant atteintes une heure après l'administration. Elle montre une réponse



linéaire dans l'intervalle de dose compris entre 8 et 32 mg. En raison d'un effet de premier passage hépatique important, la biodisponibilité de la bromhexine est d'environ 20 à 25 %.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est environ de 50 % pour le triméthoprim et de 66 % pour le sulfaméthoxazole.

S'agissant d'une base faible et en raison de son caractère lipophile, les taux tissulaires de triméthoprim sont généralement plus élevés que les taux plasmatiques correspondants, les poumons et les reins présentant des concentrations particulièrement élevées. Les concentrations de triméthoprim dans la bile, le liquide et le tissu prostatique, la salive, l'expectoration et les sécrétions vaginales dépassent celles observées dans le plasma. Les taux dans l'humeur aqueux, le lait maternel, le liquide céphalorachidien, le fluide de l'oreille moyenne, le liquide synovial et le liquide du tissu interstitiel sont appropriés pour l'activité antibactérienne. Le triméthoprim passe dans le liquide amniotique et les tissus fœtaux, atteignant des concentrations proches de celles du sérum maternel.

Le triméthoprim pénètre mieux dans les tissus que le sulfaméthoxazole, surtout dans le tissu adipeux. Son volume de distribution est 9 fois plus élevé que celui du sulfaméthoxazole.

Le sulfaméthoxazole est un acide faible et sa concentration dans le liquide amniotique, l'humeur aqueuse, la bile, le liquide céphalorachidien, le fluide de l'oreille moyenne, l'expectoration, le liquide synovial et le liquide du tissu interstitiel est de l'ordre de 20 à 50 % de la concentration plasmatique.

La bromhexine se lie avec une forte affinité aux protéines plasmatiques (95 à 99 %) et est largement distribuée dans les tissus corporels. La bromhexine traverse la barrière hémato-encéphalique et en faibles quantités la barrière placentaire.

Biotransformation et élimination

Le cotrimoxazole est métabolisé dans le foie : le triméthoprim est métabolisé par des réactions d'oxydation et d'hydroxylation et le sulfaméthoxazole est métabolisé par des réactions d'acétylation et de glucuroconjugaison. Les deux médicaments sont rapidement éliminés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination du triméthoprim est de 8,6 à 17 heures et celle du sulfaméthoxazole est de 9 à 11 heures chez les adultes ayant une fonction rénale normale, où, environ 60 % du triméthoprim et 25 à 50 % du sulfaméthoxazole administrés par voie orale sont excrétés dans l'urine au bout de 24 heures sous forme inchangée.

La bromhexine est presque totalement métabolisée en divers métabolites hydroxylés et en acide dibromantranilique. Au moins 10 métabolites différents de la bromhexine ont été détectés dans le plasma, y compris l'ambroxol qui est pharmacologiquement actif. La demi-vie d'élimination est comprise entre 12 et 15 heures. La majeure partie de la bromhexine (85 à 90 %) est éliminée sous forme métabolisée par voie rénale, de sorte que seul 0,1 % du composé est excrété sous forme inchangée dans l'urine. La clairance peut être diminuée chez les patients présentant une

maladie hépatique ou rénale grave. Il existe un faible pourcentage d'élimination dans les selles (4 %).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction : à des doses supérieures à la dose thérapeutique recommandée chez l'homme, il a été rapporté que le triméthoprim et le sulfaméthoxazole provoquent des fentes palatines et d'autres malformations fœtales chez le rat, typiques des antagonistes des folates. Les effets liés au triméthoprim peuvent être évités avec l'administration concomitante d'une supplémentation en folate. Chez le lapin, la mort fœtale a été observée à des doses de triméthoprim supérieures à la dose thérapeutique recommandée chez l'homme.

Les données non cliniques issues des études de génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Nous demandons de mettre la même chose.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

glycérine,
saccharose,
gomme xanthane,
saccharine sodique,
parahydroxybenzoate de méthyle (E218),
benzoate de sodium,
parahydroxybenzoate de propyle (E216),
siméticone,
essence d'anis,
eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

Après ouverture : 10 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre muni d'un bouchon en polypropylène/polyéthylène haute densité (PP/HDPE) avec fermeture de sécurité enfant (*child-proof*), contenant 150 ml de suspension orale, avec un godet doseur.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Bien agiter le flacon avant utilisation.



Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6.7 Inscription à une liste des substances vénéneuses

Liste I.

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

Faes Farma, S.A.

Máximo Aguirre, 14

48940-Leioa (Bizkaia)

Espagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

33 618

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

Date de première autorisation : novembre 1977

Date du dernier renouvellement : septembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Juin 2022