

**Module 1– Administrative and Product Information.**

---

*Résumé des caractéristiques du produit (RCP)*

**Soventus® Sirop**

**1. Nom du médicament**

Chlorhydrated'ambroxol, sulfate de terbutaline, guaifénésineetsirop de menthol

**2. Composition qualitative et quantitative**

Chaque 5 ml contient:

Chlorhydrated'ambroxol BP ....20 mg

Sulfate de terbutaline USP ....1.25 mg

Guaifénésine USP .....50 mg

Menthol USP.....0.5 mg

Excipients .....q. s.

Dansune base de siroparomatisé

**3. Formeposologiqueetprésentation**

Sirop

**4. Donnéescliniques**

**4.1 Indication thérapeutique**

Pour le soulagementssymptomatique du bronchospasmedansl'asthmebronchiqueet la bronchitechronique.

**4.2 Posologieet mode d'administration**

**Adultes (12 anset plus)**10 ml (2 cuillerées à thé) 3 fois par jour.

**Enfants (6-12 ans)**5 à 10 ml (1 à 2 cuillerées à thé) 3 fois par jour

**Population pédiatrique**

Non recommandé pour les enfants de moins de 6 ans.

**Insuffisancehépatiqueetrénale**

La prudence est de mise chez les patients présentantuneinsuffisancerénalemodérée à sévère et unemaladiehépatique.

**4.3 Contre-indications**

**Module 1– Administrative and Product Information.**

---

- hypersensibilité à l'un des composants de la formulation.
- les patients présentant une cardiopathie ischémique préexistante ou les patients présentant des facteurs de risque importants de cardiopathie ischémique.
- patients souffrant d'ulcération gastrique.

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

En cas d'insuffisance rénale sévère, une accumulation de métabolites formés dans le foie doit être envisagée, et une réduction de la dose d'entretien d'**Ambroxol** ou une augmentation de la

intervalle de dose doit être effectué. Chez les patients présentant une tendance aux ulcères gastro-duodénaux, l'utilisation du chlorhydrate d'**Ambroxol** doit être soigneusement envisagée.

Pour la **terbutaline**, la prudence est de rigueur chez les patients atteints de thyrotoxicose. Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec les médicaments sympathomimétiques, y compris la terbutaline.

La **guaifénésine** ne doit pas être utilisée pour la toux persistante ou chronique, comme celle qui survient lors de l'asthme, ou lorsque la toux est accompagnée de sécrétions excessives, sauf indication contraire d'un médecin. La prudence est de mise en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. L'utilisation concomitante d'antitussifs n'est pas recommandée.

Les sirops contre la toux à base de **menthol** ne doivent pas être utilisés en cas de toux constante et chronique avec des sécrétions excessives de mucine.

**4.5 Interactions médicamenteuses**

L'utilisation concomitante d'antitussifs et d'ambroxol peut altérer la toux de la muqueuse bronchique et provoquer une obstruction de la sécrétion.

L'administration d'ambroxol avec des antibiotiques (amoxicilline, céfuroxime et érythromycine) augmente la concentration d'antibiotiques dans les sécrétions bronchopulmonaires et les expectorations.

La terbutaline et les bêta-bloquants non sélectifs ne doivent pas être administrés simultanément. La terbutaline doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres sympathomimétiques.

La terbutaline doit être administrée avec une extrême prudence aux patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt de ces agents, car l'action de la terbutaline sur le système vasculaire peut être potentialisée.

**Module 1– Administrative and Product Information.**

---

L'utilisation concomitante de sirop contre la toux au menthol et de warfarine peut réduire les effets thérapeutiques de la farin de guerre. De fortes doses de menthol peuvent affecter le métabolisme de la félodipine en inhibant le CYP3A4.

**4.6 Utilisation dans des populations particulières (telles que les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les patients pédiatriques, les patients gériatriques, etc.)**

**Grossesse**

Puisqu'il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées de cette association chez la femme enceinte, ce médicament doit être administré avec prudence.

**Lactation**

La terbutaline est sécrétée dans le lait maternel, mais tout effet sur le nourrisson est peu probable aux doses thérapeutiques. Une hypoglycémie transitoire a été rapportée chez des nouveau-nés prématurés après un traitement par un agoniste  $\beta_2$  maternel. Étant donné que la guaifénésine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités, la décision doit être prise de continuer avec le médicament si le bénéfice du médicament l'emporte sur les risques du traitement. Il est préférable d'éviter l'utilisation de sirops contre la toux à base de menthol pendant la grossesse ou l'allaitement.

**Population gériatrique**

Ils sont plus sensibles aux effets de la terbutaline, par conséquent une dose plus faible peut être nécessaire.

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

Les patients doivent être avertis de ne pas s'engager dans des activités nécessitant une vigilance mentale complète et une coordination motrice telle que l'utilisation de machines jusqu'à ce que leur réponse au sirop Soventus soit connue.

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus courants avec Ambroxol sont des nausées, une hypoesthésie buccale et pharyngée, une dyspepsie, une bouche sèche, des douleurs abdominales et des réactions allergiques telles qu'une éruption cutanée ou une urticaire peuvent également survenir.

Les tremblements et les maux de tête sont les événements indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration de terbutaline. La tachycardie, les palpitations, les spasmes musculaires et l'hypokaliémie sont quelques autres effets indésirables courants observés.

**Module 1– Administrative and Product Information.**

---

Il a parfois été rapporté que la guaifénésine provoquait une gêne gastro-intestinale, des nausées et des vomissements, en particulier à des doses très élevées. Des réactions allergiques, angio-œdème, réactions anaphylactiques, dyspnée (rapportées en association avec d'autres symptômes d'hypersensibilité), nausées, vomissements, inconfort abdominal, éruption cutanée et urticaire peuvent également survenir.

Les effets secondaires possibles de l'utilisation de doses élevées de menthol sont des réactions allergiques, un gonflement du visage, des troubles de la gorge, des nausées, des vomissements, des vertiges, une ataxie, une somnolence, un épuisement et des douleurs à l'estomac.

#### **4.9 Surdosage**

Ambroxol: Les symptômes correspondent largement aux effets indésirables connus en cas de surdosage involontaire et / ou d'erreurs médicamenteuses. Un traitement symptomatique est recommandé si des manifestations d'intoxication surviennent.

Les symptômes et signes possibles d'un surdosage en terbutaline sont: maux de tête, anxiété, tremblements, nausées, crampes toniques, palpitations, tachycardie, arythmie. Une baisse de la pression artérielle se produit parfois. Une hypokaliémie, une hyperglycémie et une acidose lactique peuvent également survenir en cas de surdosage. La dose peut être réduite dans les cas légers et modérés, tandis qu'un lavage gastrique ou l'administration de charbon actif peuvent être suivis dans les cas graves.

Les effets de la toxicité aiguë de la guaifénésine peuvent inclure une gêne gastro-intestinale, des nausées et de la somnolence. Cependant, le médicament est rapidement métabolisé et excrété dans l'urine.

Les patients doivent être surveillés et traités de manière symptomatique.

Le menthol est considéré comme sûr et les cas de surdosage de menthol sont extrêmement rares. Cependant, lorsqu'il est consommé en grande quantité dans un court laps de temps, il peut provoquer des brûlures d'estomac, de la diarrhée, des étourdissements, une faiblesse musculaire, des plaies dans la bouche, des lésions cutanées, etc. Le traitement doit comprendre un lavage gastrique et une aspiration.

### **5. Propriétés pharmacologiques**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

L'ambroxol est un produit métabolique de la bromhexine et possède des propriétés mucocinétiques (amélioration du transport du mucus) et sécrétolytiques (liquéfaction des sécrétions). Il favorise l'élimination des sécrétions tenaces des voies respiratoires et réduit la muco-stase (arrêt de la sécrétion de mucus). La dégradation des fibres de mucopolysaccharides rend les expectorations plus minces et moins visqueuses et donc

**Module 1– Administrative and Product Information.**

plus facilement éliminées par la toux. Bien que le volume des expectorations finisse par diminuer, sa viscosité reste faible tant que le traitement est maintenu.

Le sulfate de terbutaline est un dérivé de l'éthanolamine aux propriétés bronchodilatatrices et tocolytiques. Il se lie sélectivement aux récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques et les active, conduisant à l'activation intracellulaire de l'adényl cyclase via une protéine G trimère et à une augmentation subséquente de la production d'AMPc cyclique. L'augmentation des taux d'AMPc entraîne une relaxation des muscles lisses bronchiques et vasculaires médiée par l'activation de la protéine kinase A (PKA), qui phosphoryle les protéines pour contrôler le tonus musculaire. L'AMPc inhibe également la libération d'ion calcium intracellulaire, réduit l'entrée du calcium dans les cellules et induit la séquestration du calcium intracellulaire. Cela aide à la relaxation des muscles des voies respiratoires. Le sulfate de terbutaline augmente également la clairance mucociliaire et réduit la libération de médiateurs cellulaires inflammatoires.

La guaifénésine est un gaïacolate de glycéryle aux effets expectorants. Elle augmente les sécrétions de mucus des voies respiratoires, agit comme un irritant pour les récepteurs vagues gastriques et recrute des réflexes parasympathiques efférents qui provoquent une exocytose glandulaire d'un mélange de mucus moins visqueux. Cela provoque une toux qui facilite le rinçage du matériel mucopurulent tenace et congelé des petites voies respiratoires obstruées et conduit à une amélioration temporaire de la dyspnée ou de la respiration. Cet agent réduit la viscosité de la sécrétion de mucus en réduisant l'adhésivité et la tension superficielle ainsi qu'en augmentant l'hydratation du mucus. La guaifénésine augmente l'efficacité du mécanisme mucociliaire, ce qui est important pour éliminer les sécrétions accumulées des voies respiratoires supérieures et inférieures.

Le menthol, par son interaction spécifique avec un récepteur sensible au méthanol froid (CMR1) sur les terminaisons nerveuses du trijumeau dans le nez et les voies respiratoires supérieures, procure un soulagement symptomatique de la congestion nasale associée à la rhinite et à la sensation de dyspnée associée à la bronchopneumopathie chronique obstructive.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Paramètres	Chlorhydrate d'ambroxol	Sulfate de terbutaline	Guaifénésine	Menthol
<b>T<sub>max</sub></b>	1.4 ± 0.7 h	3 h	15 mins	3.0 ± 1.2 h
<b>C<sub>max</sub></b>	29.9 · 10 <sup>-6</sup> ± 8.3 · 10 <sup>-6</sup> g/l	20.4 ng/mL	1.4 ug/ml	1196 ± 324 ng/ml
<b>AUC</b>	217 ± 54 ng·h/l	10.7 ng·h/l	3567.09 ng·h/ml	3272 ± 543 ng·h/ml
<b>Élimination t<sub>1/2</sub></b>	Demi-vie de 1,3 h Demi-vie de 8,8 h	16 – 20 h	1 heure	3.5 ± 0.9 h

## Soventus Syrup

Ambroxol Hydrochloride (20 mg/5ml) + Terbutaline Sulfate(1.25mg/5ml)  
+ Guaifenesin (50 mg/5ml) + Menthol (0.5 mg/5ml) Syrup

### Module 1– Administrative and Product Information.

<b>Métabolisme</b>	<p>CYP3A4 est l'isoforme prédominante. Pour le métabolisme de l'ambroxol, le médicament est principalement métabolisé dans le foie par glucuronidation et fractionnement partiel de l'acide dibromo-anthranilique (environ 10% de la dose) avec quelques autres métabolites mineurs.</p>	<p>Il est partiellement métabolisé dans le foie en composés inactifs. Le principal métabolite après administration orale est le sulfate conjugué. En outre, le conjugué glucuronide peut également être retrouvé dans l'urine.</p>	<p>La guaifénésine subit à la fois une oxydation et une déméthylation.</p>	<p>Le menthol est métabolisé par conjugaison avec l'acide glucuronique. L'alcool et les dérivés d'acide hydroxy sont produits par oxydation médiée par le cytochrome P450.</p>
<b>Excrétion</b>	<p>Pendant les 3 jours d'administration orale, 6% de la dose reste sous forme libre et environ 26% de la dose se retrouve sous forme conjuguée dans l'urine. L'excrétion se fait principalement par les reins.</p>	<p>Environ 90% du médicament est excrété dans l'urine à 96 heures, avec environ 60% de médicament inchangé. La vitesse de clairance est de 311 +/- 112 ml / min.</p>	<p>Il est rapidement hydrolysé (60% en sept heures) puis excrété dans les urines, avec l'acide (2-méthoxyphénoxy) lactique comme principal métabolite urinaire. La drogue n'était pas détectable dans le sang après environ 8 h.</p>	<p>Le menthol est excrété dans l'urine et la bile sous forme de glucuronide.</p>

### 5.3 Données de sécurité préclinique

N'est pas applicable

**Module 1– Administrative and Product Information.**

---

**6. Données pharmaceutiques**

**6.1 Liste des excipients**

Edétate disodique, benzoate de sodium, sucralose, glycérol, propylène glycol, sorbitol liquide (non cristallisant), hydroxyéthylcellulose, sorbate de potassium, colorant Tartrazine supra soluble, arôme gingembre RS-2, arôme miel RS 80008, arôme citron RS, citrate de sodium, citrique Acidemonehydraté.

**6.2 Incompatibilités**

N'est pas applicable

**6.3 Durée de vie**

24 MOIS

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Protéger de la lumière.

**6.5 Nature et contenu du récipient**

1x100ml, bouteille en PET

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

Aucune exigence particulière pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

**7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

ZUVENTUS HEALTHCARE LTD.

**8. Numéro (s) d'autorisation de mise sur le marché** KTK / 28/444/2017.

**9. Date de première autorisation / renouvellement de l'autorisation** Jun 2017.

**10. Date de révision du texte** Nov 2020.

**CATÉGORIE JURIDIQUE**