BISOLVON

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bisolvon Toux grasse 8 mg comprimés
Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

– Bisolvon Toux grasse 8 mg comprimés : un comprimé contient 8 mg de chlorhydrate de bromhexine.
– Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop : 5 ml de sirop contient 8 mg de chlorhydrate de bromhexine.

Excipients à effet notoire :
Bisolvon Toux grasse 8 mg comprimés contient 74 mg de *lactose*.
Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop contient 2,5 g de *maltitol* et 6,35 mg de l'*acide benzoïque (voir rubrique 4.4)*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

- Comprimés
- Sirop

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bisolvon Toux grasse comprimés/sirop est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans:

pour le traitement symptomatique des affections des voies respiratoires comportant une altération de la production ou de l'élimination du mucus :
- bronchite aiguë, trachéobronchite, bronchite chronique
- bronchopneumopathies chroniques obstructives, bronchiectasies
- sinusite aiguë, sinusite chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents :
Dose habituelle: 8 mg par prise, jusqu'à 3 x par jour; 8 mg correspond à :

- 1 comprimé à 8 mg
- 5 ml de sirop à 8 mg/5 ml

La dose maximale journalière est de 48 mg en début de traitement.

La dose quotidienne maximale, qui peut être nécessaire en début de traitement, ne doit pas dépasser deux fois la dose quotidienne recommandée chez les adultes et les enfants.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 10 ans :
Même posologie que pour les adultes et adolescents.

Enfants de 5 à 10 ans :
Dose habituelle : 4 mg par prise, jusqu'à 3 x par jour ; 4 mg correspond à :
– ½ comprimé à 8 mg
– 2,5 ml de sirop (= ½ mesurette) à 8 mg/5 ml

Enfants de 2 à 5 ans :
Dose habituelle: 2 mg par prise, jusqu'à 3 x par jour ; 2 mg correspond à :
– 1,25 ml de sirop à 8 mg/5 ml (= ¼ mesurette)

En cas d'affection respiratoire aiguë, un avis médical est nécessaire si les symptômes ne s'améliorent pas **après 4-5 jours** ou s'ils s'aggravent en cours de traitement.

En cas d'insuffisance hépatique/rénale: voir rubrique 4.4.

Mode d'administration
Voie orale.
Sirop: à avaler pur, sans dilution.

Sirop sans sucre, convient aux diabétiques et aux petits enfants (à partir de 2 ans).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 2 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

De très rares cas de lésions cutanées sévères, comme le syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés lors de l'administration d'expectorants tels que la bromhexine. Dans la plupart des cas, cela pouvait s'expliquer par la sévérité de la maladie sous-jacente du patient et/ou par les traitements concomitants. De plus, pendant la phase initiale du syndrome de Stevens-Johnson ou d'une NET, les patients pourraient commencer par ressentir des prodromes non spécifiques similaires à ceux d'une grippe, par exemple de la fièvre, des courbatures, de la rhinite, de la toux ou des maux de gorge. En raison de ces prodromes non spécifiques, similaires à ceux d'une grippe, il est possible qu'un traitement symptomatique soit instauré, incluant un médicament contre la toux et le rhume. De ce fait, si de nouvelles lésions cutanées ou des muqueuses apparaissent, un avis médical doit être demandé immédiatement et le traitement à base de bromhexine interrompu par mesure de précaution.

Patients présentant des maladies héréditaires rares : L'utilisation de Bisolvon Toux grasse est contre-indiquée en cas de maladies héréditaires rares incompatibles avec un des excipients du médicament.
Bisolvon Toux grasse 8 mg comprimés contient 74 mg de *lactose*. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose (p.ex. galactosémie) ne doivent pas prendre ce médicament.
Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop contient 2,5 g de *maltitol*. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telle qu'une intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce produit peut avoir un léger effet laxatif.
Bisolvon Toux grasse 8 mg/5 ml sirop contient de l'acide benzoïque. Ce médicament contient 6,35 mg d'acide benzoïque par dose (mesurette = 5ml), équivalent à 1,27 mg/ml.

Insuffisance hépatique/rénale : En présence d'une insuffisance rénale ou d'une hépatopathie sévère, Bisolvon Toux grasse ne peut être utilisé qu'après avoir consulté un médecin. Comme pour tout médicament avec un métabolisme hépatique suivi d'une élimination rénale, une accumulation des métabolites de la bromhexine produite dans le foie peut survenir suite à une insuffisance rénale sévère.

Puisque les mucolytiques sont susceptibles de perturber la barrière muqueuse intestinale, la bromhexine doit être utilisée avec prudence chez les patients ulcéreux.
Si le patient ne peut expectorer, les voies respiratoires seront maintenues libres par un drainage postural ou par aspiration, si nécessaire.
Il est illogique d'associer un médicament qui favorise l'expectoration à un produit qui coupe la toux.

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

L'administration concomitante de bromhexine et d'antibiotiques (amoxicilline, céfuroxime, érythromycine, doxycycline) peut conduire à une augmentation de la concentration en antibiotiques dans les poumons.
Aucune autre interaction cliniquement significative n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la bromhexine chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Bisolvon Toux grasse pendant la grossesse.

Allaitement
On ne sait pas si la bromhexine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la bromhexine et ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).
Un risque pour les nouveaux-nés ne peut être exclu.
Bisolvon Toux grasse ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité
Aucune étude sur les effets de Bisolvon Toux grasse sur la fertilité humaine n'a été réalisée. L'expérience préclinique disponible ne montre aucun indice d'un possible effet de la bromhexine sur la fertilité.

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

Bisolvon Toux grasse n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, l'utilisation du bromhexine peut provoquer des vertiges (voir rubrique 4.8). Il faut en tenir compte lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'appareil gastro-intestinal, comme par exemple des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Des réactions d'hypersensibilité sont rares. Des effets indésirables tels que des réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique, œdème de Quincke et bronchospasme ont été signalés de façon plus sporadique.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000, <1/100) ;
rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000) ; très rare (<1/10.000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité
Fréquence indéterminée: choc anaphylactique, réactions anaphylactiques

Affections du système nerveux

Peu fréquent : vertiges, céphalées

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : bronchospasme, essoufflement

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : vomissements, diarrhée, nausées, douleur abdominale haute, dyspepsie

Affections de la peau et du tissue sous-cutané

Rare : éruption cutanée, urticaire

Fréquence indéterminée : angio-œdème, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

Affections hépatobiliaires
Très rare : augmentation des transaminases

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 :
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be – Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique du Bisolvon Toux grasse est très élevée ; seules des doses de l'ordre de 50 fois la dose thérapeutique pourraient provoquer de l'hypotension.
Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté chez l'humain. Les symptômes décrits après surdosage accidentel et/ou erreur thérapeutique correspondent aux effets indésirables connus avec le Bisolvon Toux grasse aux dosages recommandés et doivent être traités de manière symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : mucolytique/fluidifiant
Code ATC : R05CB02

La bromhexine est un principe actif contenu dans une plante indienne, l'Adhatoda vasica Nees.
Elle fluidifie les sécrétions bronchiques visqueuses et favorise l'expectoration.
La bromhexine diminue la viscosité des sécrétions du tractus respiratoire par fragmentation des fibres mucopolysaccharides acides. Elle favorise ainsi le transport mucociliaire et élève la concentration en antibiotiques dans les bronches.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La bromhexine, une substance lipophile, est rapidement et complètement absorbée par le tube digestif. La concentration plasmatique maximale est atteinte après une heure. La biodisponibilité des formes solides et liquides est similaire après administration orale. Par voie orale, l'effet apparaît au bout de 30 minutes environ et, par inhalation, il se manifeste après 10 à 15 minutes.
La biodisponibilité absolue du chlorhydrate de bromhexine est d'environ 22,2 ± 8,5 % pour les comprimés de Bisolvon Toux grasse. Le métabolisme de premier passage représente environ 75 à 80 %. La prise concomitante de nourriture entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bromhexine.

Distribution
Après injection intraveineuse, la bromhexine est rapidement et complètement distribué dans l'organisme avec un volume moyen de distribution (Vss) de la bromhexine de 1 209 ± 206 l (19 litres/kg). La concentration tissulaire pulmonaire (bronches et parenchyme) a été examinée après l'administration orale de 32 mg et 64 mg de bromhexine. Deux heures après l'administration, celles-ci étaient de 1,5 à 3,2 fois plus élevées dans les tissus bronchiolobronchiques et de 2,4 à 5,9 fois plus élevées dans le parenchyme pulmonaire que les concentrations plasmatiques. La bromhexine inchangée se lie à 95 % aux protéines plasmatiques (liaison non restrictive).
La distribution dans les tissus pulmonaires (bronchiques et parenchymateux) a été étudiée après administration intraveineuse de 8 mg et 16 mg de bromhexine. Les concentrations dans les tissus pulmonaires deux heures après la dose étaient 4,2 à 4,5 fois plus élevées dans les tissus bronchiolo-bronchiques et entre 4,0 et 5,7 fois plus élevées dans le parenchyme pulmonaire par rapport aux concentrations plasmatiques.
La bromhexine inchangée est liée à 95 % aux protéines plasmatiques (liaison non restrictive).

Biotransformation
La bromhexine est rapidement et presque complètement métabolisée en divers métabolites hydroxylés et en acide dibromanthranilique. Les métabolites et la bromhexine elle-même sont très probablement conjugués sous forme de N-glucuronides et de O-glucuronides. L'ambroxol est un métabolite actif de la bromheximе. Il n'y a pas d'élément suggérant une modification du profil métabolique par les sulfamides, l'oxytétracycline ou l'érythromycine. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec les substrats du CYP 450 2C9 ou 3A4.

Élimination
L'excrétion se fait essentiellement par voie rénale (85 %) sous forme de nombreux métabolites glucuro- et sulfoconjugués. La bromhexine est un médicament à forte capacité d'élimination puisque sa clairance varie de 843-1 073 ml/min (CV > 30 %), ce qui est proche du débit sanguin hépatique. Après l'administration de bromhexine radiomarquée, environ 97,4 ± 1,9 % de la dose sont retrouvés dans les urines, la molécule inchangée représentant moins de 1 %. Les niveaux plasmatiques de bromhexine diminuent de façon multiexponentielle. Après l'administration de doses orales uniques comprises entre 8 et 32 mg, la demi-vie d'élimination terminale varie de 6,6 à 31,4 heures. La demi-vie pertinente pour la prévision de la pharmacocinétique de doses multiples est d'environ 1 heure. Il n'a pas été observé d'accumulation après administration de doses multiples (facteur d'accumulation 1,1).

Linéarité
La bromhexine présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après administration orale d'une dose comprise entre 8 et 32 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme à des doses thérapeutiques pertinentes.

Le chlorhydrate de bromhexine n'était ni embryotoxique ni tératogène à des doses orales jusqu'à 300 mg/kg chez le rat et 200 mg/kg chez le lapin. Au cours du développement péri- et postnatal, le NOAEL chez le rat était de 25 mg/kg.

Le chlorhydrate de bromhexine s'est révélé dénué de potentiel mutagène dans le test de mutation sur bactérie et dans le test du micronoyau sur souris.

Le chlorhydrate de bromhexine n'a montré aucun potentiel cancérigène au cours d'études de 2 ans sur des rats à un dosage jusqu'à 400 mg/kg et sur des chiens à un dosage jusqu'à 100 mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés : Lactose monohydraté – Amidon de maïs déshydraté – Stéarate de magnésium – Eau purifiée

Sirop : Lévomenthol – Arôme de cerise – Arôme de chocolat – Acide benzoïque – Maltitol liquide – Sucralose – Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

- Comprimés : 3 ans.
- Sirop : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

- Comprimés : conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
- Sirop : conserver à une température située entre 15 °C et 25 °C, dans son emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- *Comprimés à 8 mg (plaquette en PVC/PVDC/alu) :* boîte de 50 comp. marqués « 51B 51B ».
- *Sirop à 8 mg/5 ml* (1 mesurette = 8 mg) : flacon de 200 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Opella Healtchare Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

– Comprimés : BE119226/ LU : 2003127899
– Sirop : BE142956/ LU: 2003127900

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

A. Date de première autorisation :
Comprimés : 18.03.1980 - Sirop : 20.06.1988
B. Date de dernier renouvellement : 08.12.2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2025