

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BISOLVON 8 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de bromhexine..... 8,0 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE

Adulte : 1 à 2 comprimés 3 fois par jour.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 5 jours sans avis médical.

En l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement ou si les symptômes s'aggravent, il est nécessaire de prendre un avis médical.

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler le comprimé avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.

L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou avec une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Des cas de réactions cutanées sévères de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration de bromhexine ont été rapportés. Si les signes ou symptômes d'une éruption cutanée évolutive (parfois associée à des phlyctènes ou des lésions de la muqueuse) sont présents, le traitement par bromhexine doit être immédiatement interrompu et un médecin doit être consulté.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

La bromhexine précipite dans une solution de pH supérieure à 6. Il convient de ne pas dissoudre ce comprimé dans un soluté.

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

Sans objet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Il y a peu de données cliniques sur l'utilisation de la bromhexine pendant la grossesse.

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Bisolvon pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de la bromhexine dans le lait. La prise de Bisolvon durant l'allaitement devra se faire en fonction du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et en fonction du bénéfice thérapeutique pour la mère.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité

Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques, dont choc anaphylactique, bronchospasme, angio-œdème et prurit.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : éruption cutanée, urticaire

Fréquence indéterminée : réactions cutanées sévères (dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Affections gastro-intestinales :

Nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales hautes incluant les gastralgies.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Risque de majoration de l'encombrement bronchique chez certains patients incapables d'expectoration efficace.

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 déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté à ce jour chez l'homme. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MUCOLYTIQUE (R : Système respiratoire), code ATC : R05CB02

Mécanisme d'action

La bromhexine est un mucomodificateur de type mucolytique.

Il exerce son action sur la phase gel du mucus en activant la synthèse des sialomucines. En rétablissant l'état de viscosité et d'élasticité des sécrétions bronchiques, il favorise l'expectoration par un drainage bronchique efficace.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La bromhexine est rapidement et complètement absorbée par le tube digestif.

La biodisponibilité absolue du chlorhydrate de bromhexine est d'environ $22,2 \pm 8,5\%$ pour les comprimés et $26,8 \pm 13,1\%$ pour la solution.

La prise concomitante de nourriture entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de bromhexine.

Distribution

Après injection intraveineuse, la distribution de la bromhexine est rapide et large, avec un volume moyen de distribution (Vss) de 1209 ± 206 l (19 l/kg). La distribution de la bromhexine dans les tissus bronchiques et le parenchyme pulmonaire a été investiguée après administration orale de 32 mg et 64 mg. Deux heures après l'administration, les concentrations en bromhexine sont 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 traverse la barrière hématoencéphalique.

La bromhexine inchangée se lie à 95% aux protéines plasmatiques (liaison non restrictive).

La distribution dans les tissus pulmonaires a été investiguée après administration intraveineuse de 8 mg et 16 mg de bromhexine. Les concentrations dans les tissus pulmonaires deux heures après l'administration sont de 4.2 ? 4.5 fois plus élevées dans les tissus bronchiolobronchiques et de 4.0 à 5.7 fois plus élevées dans le parenchyme pulmonaire que les concentrations plasmatiques.

La bromhexine inchangée se lie à 95% aux protéines plasmatiques (liaison non restrictive).

Biotransformation

Le métabolisme de premier passage représente environ 75-80%.

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

Élimination

La clairance de la bromhexine observée varie de 843-1 073ml/min (coefficient de variabilité (CV) > 30%).

Après administration orale de 8 à 32 mg, la pharmacocinétique de la bromhexine est linéaire. 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%.

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. Il n'a pas été observé d'accumulation après administration de doses multiples (facteur d'accumulation 1,1).

Populations particulières :

La pharmacocinétique de la bromhexine n'a pas été étudiée chez les sujets âgés ni chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité après administration orale répétée, la dose sans effet (NOAEL) est de 200mg/kg chez la souris et de 100mg/kg chez le chien. Aucun effet n'a été observé chez le rat aux doses de 25 et de 100mg/kg.

Les données précliniques issues des études de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité sur la fonction de reproduction ne révèlent aucun effet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

La bromhexine précipite dans une solution de pH supérieur à 6. Il convient de ne pas dissoudre ce comprimé dans un soluté.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PVDC/Aluminium) ; Boîte de 30 ou 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS

157 AVENUE CHARLES DE GAULLE

92200 NEUILLY-SUR-SEINE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 373 606 1 6 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée opaque (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 373 607 8 4 : 50 comprimés sous plaquette thermoformée opaque (PVC/PVDC/Aluminium)

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

à compléter ultérieurement par le titulaire

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

à compléter ultérieurement par le titulaire

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.