

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bisolvon Toux sèche 2 mg/ml sirop

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une mesurette (5 ml) contient 10 mg de bromhydrate de dextrométhorphan.

### Excipients à effet notoire:

Bisolvon Toux sèche contient 28,6 mg de maltitol, 1,5 mg/ml de parahydroxybenzoate de méthyle et 62 mg/ml de propylène glycol (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des toux irritatives non productives (toux sèche). Le sirop est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes et adolescents (plus de 12 ans):*

- 5 à 10 ml de sirop = 1 à 2 mesurettes (= 10 à 20 mg de bromhydrate de dextrométhorphan), toutes les 4 heures;

- 15 ml de sirop = 3 mesurettes (= 30 mg de bromhydrate de dextrométhorphan), toutes les 6 à 8 heures.

Ne pas dépasser 60 ml de sirop (= 120 mg bromhydrate de dextrométhorphan) par 24 heures, avec 4 heures minimum entre les prises.

La posologie individuelle sera adaptée en fonction de la réponse thérapeutique.

##### *Enfants de 6 à 12 ans:*

- 2,5 à 5 ml de sirop = 1/2 à 1 mesurette (= 5 à 10 mg de bromhydrate de dextrométhorphan) toutes les 4 heures;

Ne pas dépasser 30 ml de sirop (= 60 mg de bromhydrate de dextrométhorphan) par 24 heures, avec 4 heures minimum entre les prises.

La posologie individuelle sera adaptée en fonction de la réponse thérapeutique.

##### *Population pédiatrique:*

Bisolvon Toux sèche est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans.

Une surveillance médicale est recommandée lors de l'utilisation chez les enfants de 6 à 12 ans. (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Mode d'administration

Voie orale.

#### Durée du traitement

En cas d'automédication, la prise du sirop doit se limiter à 3 à 5 jours. Même sous surveillance médicale, le traitement ne devrait pas être poursuivi au-delà de 2 à 3 semaines.

### 4.3 Contre-indications

Bisolvon Toux sèche est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Traitement concomitant ou durant les 2 semaines précédentes par des inhibiteurs de la MAO (voir rubrique 4.5).
- Asthme bronchique.
- Les patients en insuffisance respiratoire, ou à risque de développer une insuffisance respiratoire (voir rubrique 4.4).
- Dépression respiratoire.
- Allaitement.
- Bronchopathie chronique obstructive (BPCO).
- Pneumonie.
- Maladie héréditaire rare incompatible avec un des excipients du médicament (voir rubrique 4.4).
- Ne pas administrer le Bisolvon Toux sèche 2 mg/ml sirop adultes aux enfants de moins de 6 ans.

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

- Avant d'administrer un antitussif, il faut s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Le sirop Bisolvon Toux sèche ne contient pas de sucre et peut donc être utilisé par les diabétiques.
- Évitez de consommer des boissons alcoolisées lors d'un traitement par dextrométhorphan. Le dextrométhorphan renforce l'effet dépressur de l'alcool sur le système nerveux central (voir rubrique 4.5).
- Des cas d'abus de consommation et de dépendance au dextrométhorphan ont été rapportés.
- La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou d'utilisation de substances psychoactives.
- Il convient d'utiliser Bisolvon Toux sèche avec précaution chez des patients recevant des médicaments sérotoninergiques (autres que des inhibiteurs de la MAO), comme des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (par ex. la fluoxétine et la paroxétine), ou des antidépresseurs tricycliques (voir rubrique 4.5).
- Syndrome sérotoninergique : Des effets de la sérotonine, tels que le développement d'un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel, ont été rapportés avec le dextrométhorphan lors de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques, tels que la buprénorphine/les opioïdes, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinéphrine (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les médicaments qui réduisent le métabolisme de la sérotonine (tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase, IMAO) et les inhibiteurs du CYP2D6. Si le traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une observation étroite du patient est recommandée, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations posologiques. Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des troubles neuromusculaires ou des symptômes gastro-intestinaux. Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, une diminution de la posologie de Bisolvon Toux sèche ou l'arrêt du traitement doit être envisagé en fonction de la sévérité des symptômes.
- Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du dextrométhorphan chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Prescrivez une dose plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave, ou augmentez l'intervalle entre les doses. En général, la posologie doit être soigneusement choisie pour un patient âgé, en raison de la fréquence accrue de troubles de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies supplémentaires, ou de tout autre traitement médicamenteux dans cette population.
- Les patients atteints de mastocytose, maladie rare, doivent éviter l'utilisation du dextrométhorphan. Le dextrométhorphan peut activer les cellules mastocytes, susceptibles alors de libérer de l'histamine avec les manifestations cliniques qui y sont associées.
- Les patients ne doivent pas dépasser la posologie et la durée de traitement recommandées.
- Le dextrométhorphan n'est pas recommandé pour supprimer la toux chronique. Une toux chronique peut être un symptôme précoce d'asthme. Par conséquent, Bisolvon Toux sèche n'est pas indiqué pour éliminer la toux chronique, en particulier chez l'enfant.
- Si la toux persiste au-delà de quelques jours, le médecin procédera à une réévaluation clinique.
- La durée du traitement sera aussi courte que possible et limitée à la période symptomatique.
- En cas de toux productive associée à une importante production de mucus (par ex. patients souffrant de bronchiectasie et de fibrose kystique) ou chez des patients présentant une maladie neurologique associée à un réflexe de la toux fortement diminué (notamment accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson et démence), un traitement antitussif par Bisolvon Toux sèche doit être administré avec une précaution particulière et uniquement après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques (voir rubrique 4.5).

- La toux productive ne doit pas être traitée avec ce médicament. Ainsi, le Bisolvon Toux sèche ne doit pas être associé à un expectorant ou à un mucolytique.
- Le dextrométhorphan est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population (générale) sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphan. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi rubrique 4.5).
- Ce produit contient du maltitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Il peut avoir un effet laxatif léger.
- Ce produit contient du parahydroxybenzoate de méthyle qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Ce médicament contient 310 mg de propylène glycol dans 1 mesurette de 5 ml.
- Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.
- Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

- Population pédiatrique:

Une surveillance médicale (par le personnel médical) est recommandée lors de l'utilisation chez les enfants de 6 à 12 ans (voir rubrique 4.2)

Des effets indésirables graves peuvent survenir chez les enfants en cas de surdosage, y compris des troubles neurologiques. Il faut conseiller aux soignants de ne pas dépasser la dose recommandée.

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

- Le dextrométhorphan présente de faibles propriétés sérotoninergiques. Il peut dès lors accroître le risque de toxicité de la sérotonine (syndrome sérotoninergique – une affection potentiellement mortelle), en particulier s'il est pris avec d'autres agents sérotoninergiques, comme la buprénorphine/les opioïdes, les inhibiteurs de la MAO ou les ISRS, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinéphrine (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques. En particulier, un traitement préalable ou concomitant avec des médicaments altérant le métabolisme de la sérotonine, comme des antidépresseurs du type inhibiteur de la M.A.O. peut déclencher un syndrome sérotoninergique associés à des symptômes caractéristiques tels que hyperactivité neuromusculaire (par ex. tremblement, clonus, myoclonie, hyperréflexie et rigidité pyramidale), hyperactivité autonome (par ex. diaphorèse, fièvre, tachycardie, tachypnée, mydriase) et altération de l'état mental (par ex. agitation, excitation, confusion) (voir rubrique 4.3 – Inhibiteurs de la MAO – et rubrique 4.4).
- Inhibiteurs du CYP2D6 : le dextrométhorphan est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations de dextrométhorphan dans l'organisme jusqu'à des valeurs plusieurs fois supérieures à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenance d'effets indésirables du dextrométhorphan (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et dépression respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 sont, entre autres, la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan ont augmenté jusqu'à 20 fois, entraînant une augmentation de la survenance d'effets indésirables du dextrométhorphan au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, la flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol, la perphénazine et la thioridazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphan. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphan ne peut être évitée, le patient doit être surveillé, et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphan.
- Si le dextrométhorphan est utilisé en association avec des sécrétolytiques chez des patients souffrant d'une maladie de poitrine préexistante, comme une mucoviscidose et une bronchectasie, et qui présentent une hypersécrétion de mucus, un réflexe de la toux diminué peut provoquer une accumulation grave de mucus (voir rubrique 4.4).
- Toute administration concomitante d'autres substances à effet dépressur sur le SNC, y compris l'alcool, peut induire une potentialisation mutuelle.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation du dextrométhorphan chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet nocifs directs ou indirects en termes de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Bisolvon Toux sèche pendant le premier trimestre de la grossesse.

Une surveillance médicale est recommandée pour l'utilisation du dextrométhorphan pendant la grossesse.

De fortes doses de dextrométhorphan peuvent toutefois provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né, même si elles sont administrées pendant une courte période.

### Allaitement

Le dextrométhorphan passe dans le lait maternel ; chez les nouveau-nés et les nourrissons allaités par une femme traitée, des effets ont été démontrés, notamment une hypotonie et des pauses respiratoires. Bisolvon Toux sèche est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

### Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible sur la fertilité masculine ou féminine. Les études réalisées sur l'animal n'ont pas montré d'effet du dextrométhorphan sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Même lorsqu'il est utilisé correctement, ce médicament peut provoquer une légère somnolence ou des étourdissements et modifier le temps de réaction, de telle sorte qu'il peut affecter la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ce risque est accru lorsque le produit est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments altérant le temps de réaction.

## 4.8 Effets indésirables

Pour la classification de la fréquence, la convention suivante a été utilisée:

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 ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Affections du système immunitaire</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : réactions d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, bronchospasmes
<b>Affections psychiatriques</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : hallucinations, confusion mentale, dépendance aux médicaments
<b>Affections du système nerveux</b>
<i>Rare</i> : diminution de l'appétit, excitation
<i>Fréquence indéterminée</i> : somnolence, troubles neurologiques, y compris une sensation de tête légère, troubles de l'élocution et nystagmus, dystonie principalement chez les enfants, étourdissements
<b>Affections oculaires</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : mydriase
<b>Affections gastro-intestinales</b>
<i>Fréquent</i> : nausées
<i>Fréquence indéterminée</i> : vomissements, constipation
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : réactions allergiques cutanées telles qu'une éruption cutanée avec démangeaisons, angio-œdème

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : fatigue

#### 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 :

**Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – E-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Surdosage

### **Plaintes et symptômes :**

Un surdosage de dextrométhorphané peut être associé à : nausées, vomissements, dystonie, agitation, confusion, envie de dormir, stupeur, nystagmus, cardiotoxicité (tachycardie, ECG anormal, y compris allongement de l'intervalle QTc), ataxie, psychose toxique avec hallucinations visuelles, hyperexcitabilité.

En cas de surdosage grave, les symptômes suivants peuvent être observés : coma, dépression respiratoire, convulsions.

En cas de surdosage, des effets indésirables connus d'une fréquence ou d'un degré de gravité supérieurs peuvent survenir : nausées, vomissements, somnolence, hallucinations, troubles gastro-intestinaux, vertiges, fatigue.

Par ailleurs, les symptômes suivants peuvent apparaître : vertiges, sensation de tête légère, troubles de l'élocution, mydriase, troubles de la concentration et de la conscience comme signe d'intoxication sévère, changements de l'humeur comme la dysphorie et l'euphorie, troubles psychotiques comme la désorientation et des délires pouvant aller jusqu'à la paranoïa, hypertonie, dysarthrie, vision floue ainsi que des fluctuations de la pression artérielle.

Un surdosage important peut entraîner de la fièvre.

Les cas à l'issue mortelle rapportés font état d'une overdose combinée de dextrométhorphané avec d'autres médicaments (intoxication croisée).

Le dextrométhorphané peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique et ce risque peut être augmenté en cas de surdosage, surtout s'il est pris avec d'autres agents sérotoninergiques.

### *Intoxication chronique:*

Une intoxication par bromures est possible en cas d'utilisation chronique du sel de bromhydrate de dextrométhorphané.

### **Traitement :**

Si nécessaire, une surveillance intensive dans un service de soins intensifs doit être commencée avec le traitement approprié.

- L'administration de charbon actif peut être nécessaire pour des patients asymptomatiques en cas de surdosage de dextrométhorphané au cours de l'heure précédente.
- Pour les patients qui ont pris du dextrométhorphané et qui sont sous sédation ou dans le coma, l'utilisation de la naloxone, aux doses habituelles de traitement des surdoses d'opiacés, peut être envisagée. Des benzodiazépines pour les crises d'épilepsie et des benzodiazépines et des mesures de refroidissement externe pour l'hyperthermie due au syndrome sérotoninergique peuvent être utilisées.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antitussif, sauf associations avec des expectorants.  
Code ATC : R05D A09

Le bromhydrate de dextrométhorphan est un dérivé 3-méthoxy du levorphanol. Il présente un effet antitussif mais aucun effet analgésique, dépresseur des centres respiratoires ou psychotomimétique aux doses thérapeutiques. Il est par ailleurs considéré avoir un potentiel addictif mineur. Le dextrométhorphan présente de faibles propriétés sérotoninergiques.  
L'effet se manifeste 15 à 30 minutes après ingestion orale et sa durée est de 3 à 6 heures.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, le dextrométhorphan est rapidement absorbé et des pics plasmatiques allant de 5,2 à 5,8 ng/ml après administration d'une dose unique de 60 mg de dextrométhorphan sont atteints dans les 2 heures.

### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre à la suite de l'administration de doses de 50 mg de dextrométhorphan a été estimé à  $7,3 \pm 4,8$  l (moyenne  $\pm$  DS).

### Biotransformation

Le dextrométhorphan subit un effet de premier passage dans le foie. Les principales étapes du métabolisme sont une O-déméthylation et une N-déméthylation oxydatives médiées par le CYP3A et le CYP2D6 suivies d'une conjugaison.

Le principal métabolite actif est le dextrorphan. Du (+)-3-méthoxymorphinane et du (+)-3-hydroxymorphinane sont également formés. Puisque le CYP2D6 est un enzyme polymorphique, le métabolisme du dextrométhorphan dépend du génotype du sujet. La fréquence du phénotype métaboliseur lent (à action CYP2D6 altérée) chez la population caucasienne se situe entre 5 et 10 % (voir sous-section « Populations spéciales »).

### Élimination

L'excrétion urinaire (jusqu'à 48 heures après administration orale) peut varier de 20 à 86 % de la dose administrée. Des métabolites libres ou conjugués sont retrouvés dans les urines et seule une petite proportion du principe actif est éliminée sous forme inchangée.

On trouve moins de 0,1 % dans les fèces. À la suite d'une administration de dose unique ou multiple, la demi-vie d'élimination moyenne varie de 3,2 à 4 heures.

### Populations spéciales

Métaboliseurs lents (PM) du CYP 2D6 vs. métaboliseurs rapides (EM).

Les valeurs  $C_{max}$ , ASC et  $t_{1/2}$  du dextrométhorphan sont supérieures chez les PM que celles chez les EM, c'est-à-dire 16 fois supérieures pour la  $C_{max}$ , 150 fois supérieures pour l'ASC et 8 fois supérieures pour  $t_{1/2}$  (19,1 vs. 2,4 heures).

Les valeurs  $t^{1/2}$  peuvent être étendues à 45 heures pour certains cas de PM.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Le dextrométhorphan est dépourvu de potentiel génotoxique. Les données animales sont insuffisantes pour conclure sur le potentiel cancérogène non mutagène.

### Toxicité pour la reproduction

Des études sur l'embryotoxicité, la toxicité périnatale/postnatale et la fécondité chez le rat ont montré des résultats négatifs jusqu'à une dose de 50 mg/kg/jour.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Saccharine sodique – Sirop de maltitol - Propylène glycol – Arôme vanille – Arôme abricot – Parahydroxybenzoate de méthyle – Eau purifiée

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à température ambiante (entre 15°C et 25°C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 180 ml en verre ambré (de Type III), avec bouchon de sécurité pour enfants.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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 MARCHÉ**

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
1831 Diegem

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE266217  
LU : 2013110372 - 0945371

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

Date de la première autorisation : 04.10.2004  
Date de dernier renouvellement : 23.04.2010

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de l'approbation : 12/2023