

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisolvon Antitusivo Compositum 3mg /ml + 1,5 mg/ ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene:

Dextrometorfano (D.O.E.), hidrobromuro	3 mg
Difenhidramina (D.O.E.), hidrocloreuro.....	1,5 mg
<u>Excipientes:</u>	
Propilenglicol	50 mg
Glicerol (E 422)	200 mg
Sorbitol líquido (E 420)	714,5 mg
Amaranto (E 123)	0,06 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución clara y translúcida de color rojo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bisolvon Antitusivo Compositum está indicado en el tratamiento sintomático de las formas improductivas de tos (tos irritativa, tos nerviosa), en resfriados y procesos gripales.

4.2 Posología y forma de administración

La posología habitual es la siguiente:

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 5 ml (15 mg de hidrobromuro de dextrometorfano y 7,5 mg de hidrocloreuro de difenhidramina) cada 4 a 8 horas. Máximo 120 mg/día de hidrobromuro de dextrometorfano y 60 mg/día de hidrocloreuro de difenhidramina. No sobrepasar las 6 tomas diarias.

Población pediátrica:

Niños entre 6 y 11 años: 2,5 ml (7,5 mg de hidrobromuro de dextrometorfano y 3,75 mg de hidrocloreuro de difenhidramina) cada 4 a 8 horas. Máximo 60 mg/ día de hidrobromuro de dextrometorfano y 30 mg/ día de hidrocloreuro de difenhidramina. No sobrepasar las 6 tomas diarias.

Pacientes con insuficiencia hepática: la dosis debe reducirse a la mitad, no sobrepasando en ningún caso las 4 dosis diarias.

Mayores de 65: las personas mayores son más susceptibles a las reacciones adversas de la difenhidramina

Vía Oral.

Medir la cantidad de medicamento a tomar con el vasito dosificador que se incluye.

Se recomienda tomar este medicamento en las comidas y beber abundante cantidad de agua durante el tratamiento.

En caso de tos nocturna, se aconseja administrar este medicamento antes de acostarse.

Si la tos empeora, si persiste más de 7 días, o si va acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente, deberá evaluarse la situación clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al dextrometorfano, a la difenhidramina o a alguno de los excipientes de este medicamento
- Tos asmática
- Tos productiva
- Insuficiencia respiratoria
- Historia de prolongación del intervalo QT
- Mujeres en periodo de lactancia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No debe administrarse concomitantemente con depresores de SNC, y con IMAO, ver sección 4.5

No se recomienda su administración en:

- Pacientes con presión intraocular aumentada, hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obstrucción piloroduodenal, úlcera péptica
- Pacientes aquejados de glaucoma, hipertrofia prostática u obstrucción de la vejiga urinaria, retención urinaria e hipokaliemia, debido a los efectos anticolinérgicos de la difenhidramina, que podría producir un agravamiento de estos cuadros
- La difenhidramina por su efecto antidiscinético y antiemético, podría enmascarar la ototoxicidad inducida por fármacos ototóxicos, así como el diagnóstico de la apendicitis
- La difenhidramina podría dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad y causar excitación en jóvenes
- Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas ya que puede alterarse el metabolismo del dextrometorfano y de la difenhidramina. Puede ser necesario un reajuste posológico, ver sección 4.2
- No administrar a niños menores de 6 años salvo mejor criterio médico
- No administrar a pacientes sedados, debilitados o encamados
- No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar así la resistencia
- Se han notificado casos de abuso con el dextrometorfano, particularmente por parte de adolescentes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves, ver sección 4.9
- La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que deberá evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir un ligero efecto laxante porque contiene 3,57 g de sorbitol por cada 5 ml.

Valor calórico 2,6 kcal/g sorbitol.

Por contener amaranto (E 123) puede provocar reacciones de tipo alérgico. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- *AINE inhibidores de la COX-2 (Coxib)*. En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con **celecoxib, parecoxib o valdecoxib** por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano.
- *Antiarrítmicos (amiodarona o quinidina)*. Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- *Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)*, incluyendo **pargilina y procarbazona, moclobemida, selegilina, tranilcipromina, isoniazida y linezolid**; Antidepresivos selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como **fluoxetina o paroxetina**, u otros fármacos serotoninérgicos como **bupropión**: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda evitar la asociación y no administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.
- *Expectorantes y mucolíticos*. La inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales.
- El consumo de *alcohol* durante el tratamiento con este medicamento puede aumentar la aparición de reacciones adversas y producir una potenciación mutua de los efectos, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
- No administrar conjuntamente con *zumo de pomelo o naranja amarga*, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).
- **Metoprolol**. Se ha comunicado que la administración conjunta de Difenhidramina y Metoprolol puede producir una elevación de los niveles en plasma de metoprolol debido a la inhibición del CYP2D6, mediador del metabolismo del metoprolol
- La ingesta concomitante de hidrocloruro de difenhidramina con otros medicamentos *depresores del sistema nervioso central* (como antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos), puede producir una potenciación de los efectos anticolinérgicos y muscarínicos, así como el efecto sedante de hipnóticos, ansiolíticos, barbitúricos, antipsicóticos y analgésicos opioides.
- El uso concomitante con *antihipertensivos* puede aumentar el cansancio.
- Podrían verse enmascarados los signos de lesión causados por fármacos ototóxicos tales como los antibióticos aminoglicósidos.

Interacciones con análisis clínicos y pruebas de diagnóstico

En las pruebas cutáneas de hipersensibilidad a extractos alérgicos la difenhidramina puede dar lugar a falsos negativos. Se recomienda suspender la administración de este medicamento, al menos, 72 horas antes de realizar la prueba

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dextrometorfano

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante, puede aceptarse la utilización de dextrometorfano en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras, y siempre que los beneficios superen los posibles riesgos.

Difenhidramina

Estudios realizados sobre ratas y conejos, utilizando dosis 5 veces superiores a las terapéuticas humanas, no han registrado efectos adversos fetales. La difenhidramina atraviesa la placenta.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna. La difenhidramina puede inhibir la lactancia debido a sus efectos anticolinérgicos y, además, se excreta en pequeñas cantidades con la leche materna. Por lo tanto, está contraindicada la administración de este medicamento durante el período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento se pueden producir somnolencia y mareos, que se tendrán en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8 Reacciones adversas

Dextrometorfano

Durante el periodo de utilización del dextrometorfano, se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos del sistema nervioso:

- ocasionalmente: somnolencia y mareo
- muy raras ocasiones: confusión mental.

Trastornos gastrointestinales:

- ocasionalmente: náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

Difenhidramina

Durante el periodo de utilización de difenhidramina, se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Muy raramente: modificaciones del recuento hemático.

Trastornos del sistema nervioso:

- Con mayor frecuencia: somnolencia, mareo y cansancio.

Trastornos oculares:

- Con menor frecuencia: visión borrosa.
- Muy raramente: elevaciones de la presión intraocular

Trastornos gastrointestinales:

- Con menos frecuencia: náuseas, vómitos, sequedad de boca

Trastornos renales y urinarios:

- Con menor frecuencia: dificultad en la micción, más probable en personas de edad avanzada.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Muy raramente: reacciones de hipersensibilidad

Los efectos secundarios de la difenhidramina suelen ser más frecuentes durante los primeros días de tratamiento.

Muy raramente se pueden producir reacciones paradójicas.

Durante el tratamiento con antihistamínicos se ha informado de reacciones alérgicas dermatológicas y de aumentos en la fotosensibilidad dérmica, tras la exposición intensa a la luz solar.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

4.9 Sobredosis

Dextrometorfano

Los signos de sobredosificación se manifiestan con confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo o irritabilidad.

La ingestión accidental de dosis muy altas, puede producir en los niños un estado de sopor o letargo, alucinaciones, histeria, edema facial, excitabilidad, náuseas, vómitos o alteraciones en la forma de andar. Estos efectos desaparecen mediante la inducción del vómito y el lavado gástrico.

En caso de depresión respiratoria, administrar **naloxona** y asistencia respiratoria.

Si se producen convulsiones, administrar benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, en función de la edad.

Excepcionalmente se han notificado casos de abuso con dextrometorfano, particularmente por parte de adolescentes con graves efectos adversos, como taquicardia, letargo, hipertensión o hipotensión, midriasis, agitación, vértigo, molestias gastrointestinales, alucinaciones, habla farfullante, nistagmo, fiebre, taquipnea, daño cerebral, ataxia, convulsiones, depresión respiratoria, pérdida de conciencia, arritmias y muerte.

Difenhidramina

En el caso de sobredosis por difenhidramina, la mayoría de los signos y síntomas observados son de naturaleza anticolinérgica e incluyen sequedad de membranas mucosas, retención urinaria, peristaltismo reducido, midriasis, enrojecimiento cutáneo, hipertermia, somnolencia, taquicardia, alucinaciones y convulsiones. También se ha descrito la aparición de síntomas de depresión o estimulación del sistema nervioso central e hipotensión.

En los casos más graves, sobre todo en niños, los síntomas podrían agravarse.

El tratamiento consistirá en las medidas habituales destinadas a favorecer la eliminación del fármaco. Si han transcurrido menos de 3 horas desde la ingesta, se podrán administrar eméticos, tomando las precauciones necesarias para evitar la aspiración, sobre todo en niños y ancianos. Si la emesis está contraindicada, se podrá realizar un lavado de estómago y administrar carbón activado. Se pueden utilizar laxantes salinos como el sulfato de magnesio para potenciar su eliminación.

Debido a que no existe un antídoto específico para la sobredosis de antihistamínicos, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Supresores de la tos, excluyendo combinaciones con expectorantes - Alcaloides del opio y derivados, Código ATC: R05DA20

El dextrometorfano es el isómero dextro del levorfanol, un análogo de codeína. Actúa a nivel central, produciendo la depresión del centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicininas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control. Se desconoce cómo ejerce dicho efecto. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero al contrario que ésta, carece de efectos narcóticos y sobre el sistema respiratorio.

La difenhidramina es un antihistamínico H₁ clásico o de primera generación del grupo de las etanolaminas. Actúa compitiendo con la histamina por los receptores H₁, de tal forma que reduce o previene, pero no revierte, muchos de los efectos fisiológicos de la histamina, por lo que se utiliza para el alivio del goteo nasal y la rinorrea asociada al resfriado común. También tiene efectos antieméticos y posee efectos anticolinérgicos y sedantes sobre el sistema nervioso central (SNC). Además, presenta propiedades antitusígenas, por su acción directa sobre el centro de la tos, actuando como supresor de la misma en el caso de tos debida a resfriados y tos alérgica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Dextrometorfano

- Absorción: Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la C_{max} a las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.
- Metabolismo: Sufre un intenso metabolismo en el hígado a través de la isoenzima CYP2D6 y CYP 3 A4 del citocromo P-450, formándose derivados desmetilados como el dextrorfano, que presenta cierta actividad.
- Eliminación: El dextrometorfano se elimina por metabolismo y posterior excreción en orina, fundamentalmente en forma de metabolitos y pequeñas cantidades de dextrometorfano inalterado. Su semivida de eliminación es de 11 horas.
- Farmacocinética en situaciones especiales:
 - Metabolizadores lentos: Alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica los enzimas que metabolizan el dextrometorfano, que se hereda con patrón autosómico recesivo, presentando unos niveles plasmáticos hasta 20 veces superiores a los normales.

Difenhidramina

- Absorción: La difenhidramina se absorbe bien en el intestino, pero sufre un intenso efecto de primer paso hepático que reduce la biodisponibilidad al 40-60%. La biodisponibilidad de las soluciones orales es del 100% en comparación con el 85% de las cápsulas. Tras la administración de una dosis, aparece en plasma a los 15 minutos y la concentración máxima se alcanza a las 1-4 horas. La duración del efecto es de 6-8 h.
- Distribución: Se distribuye ampliamente por el organismo, su distribución en pulmones es excelente. Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. También se excreta en leche materna. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 76% al 85%.
- Metabolismo: Se metaboliza de forma rápida y casi completa en el hígado, dando lugar, a varios metabolitos, principalmente, al ácido difenil-metoxi-acético y, en menor medida, a derivados N-desmetilados. Posteriormente, los diferentes metabolitos se conjugan con glicina y glutamina.
- Eliminación: Se elimina principalmente en orina en forma de metabolitos, apareciendo sólo un 1% de forma inalterada. La semivida de eliminación generalmente es de 4-8 horas. La semivida de eliminación se incrementa con la edad, por ejemplo, después de administrar oralmente una dosis de 1,25 mg/kg, los mayores presentaban una semivida de eliminación de 13,5 horas mientras que los jóvenes y adultos 9,2 y 5,4 en niños. La semivida de eliminación de los principales metabolitos oscila entre 8,6 y 10,4.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal moderada o grave (CL_{cr} < 60 ml/min), se podría producir una retención de los metabolitos.

- *Insuficiencia hepática*: En estos pacientes se ha observado un aumento de la semivida de eliminación, en función del grado de funcionalidad hepática

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Dextrometorfano

No se han registrado problemas relevantes de mutagenia, teratogenia ni de fertilidad con dextrometorfano en animales.

A dosis elevadas y a largo plazo, se produjeron alteraciones histiológicas del hígado, riñón y de los pulmones, reducción de la curva de crecimiento y anemia transitoria en ratas tratadas con dextrometorfano por vía oral.

Difenhidramina

No se produjeron alteraciones relevantes en los estudios de toxicidad aguda ni crónica.

Los estudios de evaluación de la carcinogenicidad y mutagenicidad demuestran que, al menos en las condiciones de uso habitual en terapéutica, la difenhidramina no es ni carcinógena ni mutagénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Benzoato de sodio (E 211), ácido cítrico monohidratado, hidróxido de sodio, hidroxietilcelulosa, propilenglicol, aroma de frambuesa, amaranto (E 123), glicerol (E 422), sorbitol (E 420), agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6 meses después de abrir el envase por primera vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Evitar la congelación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio incoloro con tapón de plástico con cierre de garantía y vasito dosificador.

Envases con 200 ml de solución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim España, S.A.

C/ Prat de la Riba, 50

08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69543

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero de 2008/Enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO