

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisolvon Antitusivo 2 mg/ ml jarabe

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de jarabe contiene :

2 mg de dextrometorfano hidrobromuro

Excipientes con efecto conocido (ver sección 4.4):

Maltitol líquido (E965)	0,86 g
Propilenglicol (E1520)	66,08 mg
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)	1,5 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe

Líquido siruposo, incoloro con olor a albaricoque y a vainilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de las formas improductivas de tos (tos irritativa, tos nerviosa) en adultos y niños a partir de 2 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: administrar de 10 a 20 mg (5-10 ml) según necesidad cada 4 horas. No sobrepasando las 6 tomas en 24 horas. También se pueden administrar 15 ml (30 mg) cada 6-8 horas. Máximo 60 ml (120 mg) / 24 horas.

Población pediátrica:

- Niños entre 6-11 años: 5-10 mg (2,5-5 ml) cada 4 horas. No sobrepasando las 6 tomas en 24 horas, o 15 mg cada 6-8 horas. Máximo 30 ml (60 mg)/24 horas.
- Niños entre 2-5 años: 2,5-5 mg (1,25-2,5 ml) cada 4 horas. No sobrepasando las 6 tomas en 24 horas, o 7,5 mg cada 6-8 horas. Máximo 15ml (30 mg)/ 24 horas.
- Niños menores de 2 años: Bisolvon Antitusivo está contraindicado en esta población (ver sección 4.3).

Forma de administración

Bisolvon Antitusivo 2 mg/ ml jarabe se administra por vía oral.

Para una correcta dosificación, se incluye un vasito dosificador graduado.

Medir en el vasito dosificador la dosis indicada en cada caso.
Beber directamente del vasito y lavarlo después de cada utilización.

La ingesta concomitante de este medicamento con alimentos o bebidas no afecta a la eficacia del mismo.
No tomar con zumo de pomelo o naranja amarga ni con bebidas alcohólicas.

Duración del tratamiento

Si el paciente empeora o si la tos, persiste más de 5 días, o si va acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente, se deberá evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

Bisolvon Antitusivo está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al dextrometorfano o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tratamiento concomitante o en las 2 semanas precedentes (ver sección 4.5), con:
 - Antidepresivos IMAO
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)
 - Bupropión
 - Linezolid
 - Procarbazina
 - Selegilina
- Niños menores de 2 años.
- Asma bronquial.
- Tos productiva (por ejemplo en pacientes con enfermedades como bronquiectasia o fibrosis quística).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Neumonía.
- Insuficiencia respiratoria.
- Depresión respiratoria.
- Lactancia.
- Enfermedades hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bisolvon Antitusivo debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En pacientes con insuficiencia renal o hepática grave se debe disminuir la dosis o aumentar el intervalo entre dosis.

Bisolvon Antitusivo 2 mg/ ml jarabe debe ser utilizado con precaución en pacientes tratados con medicamentos serotoninérgicos (diferentes de IMAO) como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antidepresivos tricíclicos (ver sección 4.5)

No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.

Bisolvon Antitusivo no está indicado en caso de tos crónica.

En pacientes con enfermedades neurológicas asociadas a un reflejo de la tos notablemente reducido (como ictus, enfermedad de Parkinson y demencia), el tratamiento antitusivo con Bisolvon Antitusivo 2 mg/ ml

jarabe debe ser administrado con especial precaución y sólo después de evaluar cuidadosamente el beneficio/riesgo (ver sección 4.5).

Pacientes con la enfermedad rara de mastocitosis deben evitar el dextrometorfano. El dextrometorfano puede activar los mastocitos provocando la liberación de histamina con manifestaciones clínicas asociadas, por lo que se debe evitar en caso de pacientes con dermatitis atópica y mastocitosis.

El principio activo dextrometorfano, tiene un potencial adictivo leve, por lo que su uso prolongado (por ejemplo si se excede el periodo de tratamiento recomendado) puede provocar tolerancia y dependencia mental y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia solo se les administrará este principio activo bajo estricto control médico y por períodos cortos de tiempo. Los pacientes no deben superar la dosis ni la duración del tratamiento recomendada.

Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con dextrometorfano. El dextrometorfano potencia el efecto inhibitor del alcohol en el sistema nervioso central (ver sección 4.5).

Se han notificado casos de abuso y dependencia del dextrometorfano, incluso en niños y adolescentes se han notificado casos de abuso y dependencia del dextrometorfano. La mayoría de los informes de casos se referían a pacientes con un historial de abuso de drogas y/o alcohol y/o trastornos psiquiátricos. drogas y/o alcohol y/o trastornos psiquiátricos.

Se recomienda especial precaución en niños, adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas. (ver sección 4.9).

El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. La actividad de esta enzima está determinada genéticamente. Alrededor del 10% de la población general son metabolizadores lentos de CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

Se han comunicado efectos serotoninérgicos, incluida la aparición de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, para dextrometorfano con la administración concomitante de agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]) y los inhibidores de CYP2D6.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con Bisolvon Antitusivo.

Población pediátrica

Pueden producirse reacciones adversas graves en niños en caso de sobredosis, incluyendo trastornos neurológicos. Se debe advertir a los cuidadores que no excedan la dosis recomendada.

Se recomienda la supervisión por parte de un médico o farmacéutico en el tratamiento de niños de entre 2 y 12 años.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene Maltitol líquido (E-965). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 66,08 mg de propilenglicol en cada ml. La administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso. Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática. La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en niños menores de 5 años.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

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) como **moclobemida** y **tranilcipromina**; **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)** como **fluoxetina** o **paroxetina**; fármacos serotoninérgicos como bupropión y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como **procarbazona** y **selegilina**, así como el antibacteriano **linezolid**: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con síntomas característicos como hiperactividad neuromuscular (por ejemplo temblor, clonus, mioclonías, hiperreflexia y rigidez piramidal), hiperactividad autónoma (por ejemplo diaforesis, fiebre, taquicardia, taquipnea, midriasis) y alteración del estado mental (por ejemplo agitación, excitación, confusión). Este cuadro podría deberse a que el dextrometorfano posee propiedades serotoninérgicas leves y 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).
- **Expectorantes y mucolíticos**. Si se utiliza conjuntamente el dextrometofano con secretolíticos en pacientes con enfermedades pectorales preexistentes como fibrosis quística y bronquiectasia, afectados por una hipersecreción de mucosidad, 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 (ver sección 4.4).
- **Haloperidol**: como inhibe el isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.
- **Alcohol y otras sustancias depresoras del SNC**: Su consumo durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas ni otras sustancias depresoras del SNC (incluyendo psicotrópicos,

antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos) durante el mismo, ya que sus efectos se pueden potenciar mutuamente.

- No administrar conjuntamente con **zumo de pomelo o de naranja amarga**, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).
- **Inhibidores de CYP2D6:** El dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano, el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de dextrometorfano en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (véase la sección 5.3). Como precaución, es preferible evitar el uso de Bisolvon Antitusivo durante el primer trimestre del embarazo.

Altas dosis de dextrometorfano pueden causar depresión respiratoria en recién nacidos incluso si sólo se administra durante un corto periodo de tiempo.

Los resultados de los estudios epidemiológicos de poblaciones limitadas no han indicado un aumento de malformaciones en los niños expuestos al dextrometorfano durante el periodo prenatal. Sin embargo, estos estudios no documentan adecuadamente el momento y la duración del tratamiento con dextrometorfano.

Por tanto, sólo se debe utilizar dextrometorfano durante el embarazo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos y sólo en casos excepcionales y bajo supervisión médica.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna. El dextrometorfano está contraindicado durante la lactancia ya que no se puede descartar un efecto depresor en la respiración de los lactantes.

El dextrometorfano se excreta en la leche humana; en los neonatos/lactantes de mujeres tratadas se han demostrado efectos, a saber, hipotonía e interrupciones respiratorias.

Bisolvon Antitusivo está contraindicado durante la lactancia, ya que no se puede descartar un efecto depresivo respiratorio en los lactantes (ver sección 4.3)

Fertilidad

No se ha observado ningún efecto en la fertilidad en los estudios realizados en animales (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con este medicamento puede aparecer una disminución de la capacidad de reacción o somnolencia y mareos leves, incluso cuando se utiliza a las dosis recomendadas. Por lo tanto se deberá tener en cuenta en caso de conducir o utilizar máquinas. Este riesgo se ve incrementado cuando se utiliza conjuntamente con alcohol o con otros medicamentos que pueden por si solos afectar a la capacidad de reacción (ver sección 4.3 y 4.4).

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de reacciones adversas se basa en las siguientes categorías:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100 < 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000 < 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000 < 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo, erupción fija medicamentosa (EMF) y urticaria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: alucinaciones, confusión mental, dependencia al dextrometorfano.

Trastornos oculares

Frecuencia desconocida: midriasis.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: disminución del apetito, excitación

Muy frecuentes: mareos

Frecuencia no conocida: somnolencia, hallazgos neurológicos como mareo, habla poco clara y nistagmo, distonía predominantemente en niños, vértigo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas.

Frecuencia no conocida: vómitos y estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: reacciones de la piel como eritema con prurito, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: fatiga.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos:

La sobredosis de dextrometorfano puede estar asociada con náuseas, vómitos, distonía, agitación, confusión, somnolencia, estupor, nistagmo, cardiotoxicidad (taquicardia, ECG anormal incluida prolongación de QTc), ataxia, psicosis tóxica con alucinaciones visuales, hiperexcitabilidad.

En caso de sobredosis masiva se pueden observar los siguientes síntomas: coma, depresión respiratoria, convulsiones.

En caso de sobredosis las reacciones adversas conocidas tendrán lugar con más frecuencia o intensidad, especialmente en niños y adolescentes o en caso de abuso: náuseas, vómitos y trastornos gastrointestinales, mareos, fatiga y somnolencia y alucinaciones. Asimismo, la inquietud y la excitabilidad pueden transformarse en agitación con el aumento de la sobredosis. Además, se pueden producir síntomas como disminución de la concentración y de la conciencia hasta el coma como síntoma de intoxicación grave, cambios en el estado de ánimo como disforia y euforia, habla confusa, pérdida del equilibrio, trastornos psicóticos como desorientación y delirios hasta estados de confusión o paranoides, tono muscular incrementado, ataxia, disartria, nistagmo y alteraciones visuales, así como pueden ocurrir depresión respiratoria, cambios en la presión arterial y taquicardia.

El dextrometorfano puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, y este riesgo se ve incrementado en caso de sobredosis, en especial si se toma con otros agentes serotoninérgicos.

Se han notificado casos de muerte por sobredosis al tomar dextrometorfano con otras drogas (intoxicación combinada).

Tratamiento

Si se produce una sobredosis con Bisolvon Antitusivo, se deben tomar las medidas adecuadas inmediatamente.

- Se puede administrar carbón activo a pacientes asintomáticos que hayan ingerido una sobredosis de dextrometorfano en la hora anterior.
- Para pacientes que han ingerido dextrometorfano y están sedados o en coma, se puede considerar, naloxona a las dosis habituales para el tratamiento de sobredosis de opiáceos. Se pueden usar benzodiazepinas para las convulsiones y benzodiazepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.
- La naloxona puede utilizarse como antagonista.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Supresores de la tos, excluyendo combinaciones con expectorantes, alcaloides del opio y derivados: dextrometorfano.

Código ATC: R05DA 09

El dextrometorfano hidrobromuro es un derivado 3-metoxi del levorfanol. Posee un efecto antitusivo, pero no tiene propiedades analgésicas, inhibitoras de la respiración o psicomiméticas a dosis terapéuticas, y se puede considerar que posee un potencial adictivo leve. Actúa a nivel central, produciendo la depresión del centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicinas, 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. El dextrometorfano posee propiedades serotoninérgicas leves.

El inicio del efecto tiene lugar a los 15-30 minutos tras la ingestión por vía oral, y la duración del efecto es de aproximadamente 3-6 horas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral el dextrometorfano se absorbe rápidamente alcanzándose niveles plasmáticos máximos de entre 5,2 a 5,8 ng/ml a las 2 horas tras la administración de una dosis única de 60 mg de dextrometorfano.

Distribución

El volumen de distribución en el estado estacionario tras la administración de dosis de 50 mg de dextrometorfano ha sido calculado como $7.3 \pm 4,8 \text{ l}$ (media \pm SD).

Metabolismo o Biotransformación

El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYD2D6) está determinada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del dextrometorfano en voluntarios humanos.

Parece que hay distintos fenotipos para este proceso de oxidación, lo que da lugar a una farmacocinética muy variable entre los pacientes. El dextrometorfano no metabolizado, junto con los tres metabolitos morfínicos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3- hidroximorfino), el 3- hidroximorfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina. El dextrorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

Eliminación

La porción excretada renalmente (hasta 48 horas tras de su administración oral) es de entre el 20% y el 86% de la dosis administrada. Los metabolitos libres o conjugados se recuperan en la orina y solamente una pequeña parte del principio activo se elimina de forma inalterada.

Menos del 0,1% se encuentra en las heces. Después de una administración única o múltiple, la semivida de eliminación media varía de entre 3,2 a 4 horas.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Metabolizadores lentos (ML) CYP 2D6 comparados con metabolizadores rápidos (MR)

Alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica los enzimas que metabolizan el dextrometorfano, que se hereda con patrón autosómico recesivo. Los valores C_{\max} , AUC y $t_{1/2}$ para el dextrometorfano son más altos en los ML que en los MR; por ejemplo, C_{\max} es 16 veces superior, AUC 150 veces superior y $t_{1/2}$ 8 veces superior (19,1 frente a 2,4 horas). Los valores de $t_{1/2}$ se pueden alargar hasta las 45 horas en algunos casos de ML.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

A dosis elevadas y a largo plazo, se produjeron alteraciones histológicas en hígado, riñón y pulmón, reducción de la curva de crecimiento, reducción de la ganancia de peso corporal y anemia transitoria en ratas tratadas con dextrometorfano por vía oral.

No se dispone de estudios de carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Maltitol líquido (E965), sacarina de sodio, propilenglicol, aroma de vainilla, aroma de albaricoque, parahidroxibenzoato de metilo (E218) y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio topacio de clase hidrolítica III, con tapón de plástico con cierre de garantía y vasito dosificador graduado.

Envase de 200 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Opella Healthcare Spain, S.L.
C/ Rosselló i Porcel, 21
08016 – Barcelona
España
Grupo Sanofi

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.174

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

Fecha de la primera autorización: 08/junio/1988

Fecha de la última renovación: 30/junio/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2024