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 hidrobromuro.....3 mg
Difenhidramina hidrocloruro.....1,5 mg

Excipientes con efecto conocido:
Propilenglicol ……50 mg
Glicerol (E 422) ……...200 mg
Sorbitol líquido (E 420) ……500,15 mg
Amaranto (E 123) ……..0,06 mg
Benzoato de sodio (E 211) ……2mg

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

Tratamiento sintomático de las formas improductivas de tos (tos irritativa, tos nerviosa) en resfriados y procesos gripales en adultos y niños mayores de 6 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología recomendada es la siguiente:

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 5 ml (15 mg de hidrobromuro de dextrometorfano y 7,5 mg de hidrocloruro de difenhidramina) cada 4 a 8 horas según necesidad. No sobrepasar las 6 tomas diarias. La dosis diaria máxima es 120 mg/día de hidrobromuro de dextrometorfano y 60 mg/día de hidrocloruro de difenhidramina.

Población pediátrica:

Niños entre 6 y 11 años: 2,5 ml (7,5 mg de hidrobromuro de dextrometorfano y 3,75 mg de hidrocloruro de difenhidramina) cada 4 a 8 horas según necesidad. No sobrepasar las 6 tomas diarias. La dosis diaria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

máxima es 60 mg/ día de hidrobromuro de dextrometorfano y 30 mg/ día de hidrocloruro de difenhidramina.

Poblaciones especiales

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
Pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos (amiodarona o quinidina). Podría ser necesario un reajuste de dosis (ver sección 4.5)

Forma de administración

Vía Oral.

Abrir el cierre a prueba de niños del frasco presionando hacia abajo y girando el tapón hacia la izquierda.
Medir la cantidad de medicamento a tomar con el vasito dosificador que se incluye en el tapón.

Se recomienda tomar este medicamento en las comidas y beber abundante cantidad de agua durante el tratamiento.
No se debe tomar Bisolvon Antitusivo Compositum con zumo de pomelo o de naranja amarga o con alcohol (ver sección 4.5).

En caso de tos nocturna, se aconseja administrar este medicamento antes de acostarse.
Si la tos empeora, si persiste más de 5 días, o si va acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente, deberá evaluarse la situación clínica.
La duración del tratamiento no debe superar los 5 días sin supervisión médica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al dextrometorfano, a la difenhidramina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Niños menores de 6 años.
- Tratamiento concomitante o en las dos semanas precedentes con antidepresivos IMAO, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), bupropión, linezolid, procarbazina, selegilina (ver sección 4.5)
- Asma bronquial
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Neumonía
- Insuficiencia respiratoria
- Depresión respiratoria
- Historia de prolongación del intervalo QT
- Lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tos crónica
Este medicamento no está recomendado en caso de tos crónica o persistente.

Tos productiva

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En casos de tos productiva con una producción de moco considerable (pacientes con enfermedades como bronquiectasia y fibrosis quística) o en pacientes con enfermedades neurológicas asociadas con un reflejo de la tos marcadamente reducido (como ictus, enfermedad del Parkinson y demencia) se debe administrar con especial precaución el tratamiento antitusivo con dextrometorfano y sólo después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo (ver sección 4.5).

Abuso de medicamentos/dependencia

El dextrometorfano tiene un leve potencial adictivo. Tras el uso prolongado (ej. excediendo el periodo de tratamiento recomendado) los pacientes pueden desarrollar tolerancia así como dependencia mental y física. Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores de que no deben superar la dosis ni la duración del tratamiento recomendada.

Dextrometorfano

Se han notificado casos de consumo excesivo y dependencia de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en niños, adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas. Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta posibilidad debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves.

En pacientes con tendencia al abuso o dependencia y/o enfermedades psiquiátricas sólo se administrarán productos que contienen dextrometorfano por periodos cortos de tiempo y bajo estricto control médico.

El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6 (CYP2D6). 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).

Difenhidramina

El potencial de abuso y dependencia es bajo. Se han informado casos de abuso y dependencia en pacientes con trastornos psicóticos o con antecedentes de abuso y / o dependencia.

Dermatitis atópica y mastocitis

La administración de dextrometorfano puede estar asociada a una activación de los mastocitos resultando en una liberación de histamina con manifestaciones clínicas asociadas, por lo que deberá evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica y mastocitis.

Medicamentos serotoninérgicos

Bisolvon Antitusivo Compositum 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).

Alcohol

Se debe evitar la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Bisolvon Antitusivo Compositum. El dextrometorfano potencia el efecto inhibidor del alcohol en el sistema nervioso central (ver sección 4.5).

Ototoxicidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La difenhidramina por su efecto antidiscinético y antiemético, podría enmascarar la ototoxicidad inducida por fármacos ototóxicos.

Efectos anticolinérgicos de la difenhidramina

No se recomienda la administración en pacientes con glaucoma, presión intraocular aumentada, hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obstrucción piloroduodenal, úlcera péptica, hipertrofia prostática u obstrucción de la vejiga urinaria, retención urinaria e hipocalcemia, debido a los efectos anticolinérgicos de la difenhidramina, que podría producir un agravamiento de estos cuadros.

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 monoaminooxidasa (IMAO)) y los inhibidores de CYP2D6 que pueden aumentar o prolongar los efectos del dextrometorfano (ver sección 4.5.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastrointestinales. Por tanto, el dextrometorfano no debe usarse con IMAO (ver sección 4.3) y debe usarse con precaución en pacientes que reciben otros medicamentos serotoninérgicos (ver sección 4.5).

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

Riesgo en poblaciones especiales

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 de un profesional sanitario en niños de 6 a 12 años.

Los productos que contienen difenhidramina podrían dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad y causar excitación en jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal

La información sobre el uso de dextrometorfano en pacientes con insuficiencia hepática o de la función renal es limitada.
Por lo tanto, se utilizarán con precaución el dextrometorfano y la difenhidramina en estos pacientes.
En pacientes con insuficiencia hepática o renal severa se debe reducir la dosis o aumentar el intervalo entre dosis.

Pacientes sedados/encamados

No se recomienda su administración en pacientes sedados, debilitados o encamados.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 500,15 mg de sorbitol (E 420) en cada ml. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede provocar malestar gastrointestinal y un ligero efecto laxante.

Este medicamento puede provocar reacciones de tipo alérgico porque contiene amaranto (E 123).

Este medicamento contiene 2 mg de benzoato de sodio (E 211) en cada ml. El aumento de la bilirrubinemia seguido al desplazamiento de la albúmina puede aumentar la ictericia neonatal que puede convertirse en kernicterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral). El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento contiene 50 mg de propilenglicol (E 1520) en cada ml. La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El dextrometorfano puede incrementar el riesgo de toxicidad serotoninérgica (síndrome serotoninérgico) especialmente si se toma con otros medicamentos que actúen sobre la serotonina, como IMAOs (antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa) o ISRS (antidepresivos selectivos de la recaptación de serotonina). Especialmente en el caso de tratamientos previos o concomitantes con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina, como antidepresivos tipo IMAO, puede resultar en el desarrollo de un síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3 y 4.4).
- *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 de dextrometorfano.
- *Antiarrítmicos* (**amiodarona o quinidina**). Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.
- *Expectorantes y mucolíticos*. Si el dextrometorfano se utiliza en combinación con estos medicamentos en pacientes con enfermedad respiratoria pre-existente como fibrosis quística y bronquiectasias, que se ven afectadas por hipersecreción mucosa, la inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una acumulación grave de mucosidad (ver sección 4.4)
- 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 tanto, se recomienda no ingerir alcohol durante el tratamiento con este medicamento.
- No se recomienda el consumo de *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 administración concomitante con sustancias con un efecto supresor en el sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, puede comportar una potenciación mutua de este efecto. (ver sección 4.4).
- **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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.
- Se pueden producir los efectos citados anteriormente si alguno de estos medicamentos afectados se han administrado recientemente, incluso si ya no se están tomando.
- La ingesta concomitante de hidrocloruro de difenhidramina con otros *agentes del sistema nervioso central* (como antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos barbitúricos, antipsicóticos y analgésicos opioides), puede producir una potenciación de sus efectos anticolinérgicos, muscarínicos y sedantes.
- 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 alergénicos 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 de dextrometorfano en mujeres embarazadas. Altas dosis de dextrometorfano pueden causar depresión respiratoria en recién nacidos incluso si solo se administra durante un corto periodo de tiempo. Por lo tanto, solo se recomienda utilizar dextrometorfano durante el embarazo después de una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos y solo en casos excepcionales y bajo supervisión médica.

Difenhidramina
Se sabe que la difenhidramina atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto solo se recomienda utilizarse cuando el beneficio potencial del tratamiento de la madre supere cualquier posible riesgo en el desarrollo del feto. Los estudios pre-clínicos no han demostrado efectos adversos en el feto.

Lactancia

Dextrometorfano
El dextrometorfano está contraindicado durante la lactancia ya que no se puede descartar un efecto depresor respiratorio en niños.
Difenhidramina
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 ya que no se pueden descartar efectos en la lactancia y en los niños.

Fertilidad

Dextrometorfano
En base a la experiencia no clínica disponible, no se han comunicado efectos en la fertilidad con la utilización de dextrometorfano.
Difenhidramina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han observado con difenhidramina alteraciones en la fertilidad en ratas macho.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir una leve somnolencia o mareos y alterar la capacidad de reacción, incluso si se toma a las dosis recomendadas. Por lo que la capacidad para conducir o utilizar máquinas peligrosas durante el tratamiento se puede ver afectada.
Este riesgo se incrementa cuando se toma en combinación con alcohol o con otros medicamentos que puedan afectar por sí mismos la capacidad de reacción (ver sección 4.4 y 4.5).

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de los efectos adversos está basada en las siguientes categorías:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1,000 a <1/100
Raras	≥1/10,000 a <1/1,000
Muy raras	<1/10,000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Dextrometorfano

Trastornos del sistema inmunológico:
- Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas, erupción fija por medicamentos (EFM), angioedema, urticaria y broncoespasmo.

Trastornos psiquiátricos:
- Frecuente: confusión mental
- Frecuencia no conocida: alucinaciones, se han notificado dependencia al medicamento en individuos que abusan de dextrometorfano.

Trastornos del sistema nervioso:
- Muy frecuente: mareo y somnolencia.
- Frecuencia no conocida: dolor de cabeza, vértigo, habla confusa, nistagmo, distonía especialmente en niños.

Trastornos gastrointestinales:
- Frecuente: molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y estreñimiento).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
- Frecuencia no conocida: reacciones de la piel como eritema con prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
- Frecuente: fatiga.

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: recuento hemático anormal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso:

- Con mayor frecuencia: somnolencia y mareo.

Trastornos oculares:

- Con menor frecuencia: visión borrosa.
- Muy raramente: presión intraocular aumentada.

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos renales y urinarios:

- Con menor frecuencia: disuria, más probable en personas de edad avanzada.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Muy raramente: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuencia no conocida: dermatitis alérgica y reacción de fotosensibilidad tras la exposición intensa al sol.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Con mayor frecuencia: fatiga.

Los efectos secundarios de la difenhidramina suelen ser más frecuentes durante los primeros días de tratamiento.
Muy raramente se pueden producir reacciones paradójicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Dextrometorfano

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 pueden suceder con mayor frecuencia o gravedad las reacciones adversas conocidas, especialmente en niños y adolescentes o en casos de abuso: náuseas, vómitos y trastornos gastrointestinales, mareos, fatiga y somnolencia y alucinaciones. De la misma manera, con el aumento de sobredosis la inquietud y la excitabilidad pueden evolucionar a agitación. Además pueden suceder síntomas como alteración de la concentración y pérdida de la conciencia hasta coma como un signo de intoxicación grave, habla confusa, cambios en el estado de ánimo como la disforia y la euforia, estupor, distonía,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

convulsiones, mareos, trastornos psicóticos como desorientación y delirios hasta estados de confusión o paranoides, aumento del tono muscular, ataxia, disartria, nistagmo y alteración de la visión así como depresión respiratoria, cambios en la presión sanguínea y taquicardia.
El dextrometorfano puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, y este riesgo se incrementa en caso de sobredosis, especialmente 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 Compositum, se deben tomar todas 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 benzodiacepinas para las convulsiones y benzodiacepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.

Difenhidramina

Síntomas
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.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT, taquicardia de complejo ancho que puede conducir a taquicardia ventricular, incluida Torsade de Pointes, en sobredosis agudas de más de 500 mg en adultos. En raras ocasiones se han notificado desenlaces fatales con sobredosis de difenhidramina.

Tratamiento
El tratamiento recomendado 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, se recomienda tratamiento 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 un derivado 3-metoxidel levorfanol, un análogo de codeína. Tiene un efecto antitusivo, pero no posee propiedades analgésicas que afecten negativamente a la función respiratoria o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

psicotomiméticas a dosis terapéuticas y se considera que tiene un potencial adictivo menor. 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 H_1 clásico o de primera generación del grupo de las etanolaminas. Actúa compitiendo con la histamina por los receptores H_1, 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. A las dos horas tras la administración oral de una dosis única de 60 mg de dextrometorfano se alcanzan niveles plasmáticos máximos que oscilan entre 5,2 y 5,8 ng/ml. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.
- **Distribución:** El volumen de distribución calculado en el estado estacionario tras la administración de dosis de 50 mg de dextrometorfano es 7,3 ± 4,8 L (media ± DS).
- **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 morfinanos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3- hidroxi-N-metilmorfinano), el 3-hidroximorfinano y el 3-metoximorfinano, 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 proporción excretada por vía renal (hasta 48 horas después de la administración oral) puede oscilar desde 20% a 86% de la dosis administrada. Los metabolitos libres o conjugados se recuperan en la orina y solo una pequeña proporción del principio activo se elimina de forma inalterada.

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

- **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

- Metabolizadores lentos del CYP2D6 frente a metabolizadores rápidos: 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 de Cmax, AUC y $t_{1/2}$ para dextrometorfano son superiores entre los metabolizadores lentos que entre los metabolizadores rápidos, es decir, 16 veces más alta para Cmax, 150 para el AUC y 8 veces para $t_{1/2}$ (19,1 frente a 2,4 horas).

  Los valores de $t_{1/2}$ pueden prolongarse hasta 45 horas en algunos casos de metabolizadores lentos.

Difenhidramina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- **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%.
- **Biotransformación:** 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 (CLcr < 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

Los datos de los estudios preclínicos 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.

Difenhidramina

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

No se produjeron alteraciones relevantes en los estudios de dosis repetidas salvo la aparición de cambios ponderales, actividad motora incrementada y vacuolización citoplasmática hepática.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los estudios de reproducción y desarrollo, a dosis de aproximadamente 3,2 veces la dosis máxima tolerada en humanos, se observó en las madres un descenso en la ganancia de peso, mientras que en las crías macho se detectaron alteraciones del comportamiento sexual y un retraso en el descenso testicular así como alteraciones de la maduración del sistema nervioso central.

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 ºC. Evitar la congelación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio incoloro con tapón de rosca de plástico a prueba de niños y vasito dosificador marcado con las siguientes medidas 1,25 ml, 2,5 ml y 5 ml.
Envases con 200 ml de solución.

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.

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

69.543

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

Fecha de la primera autorización: 24 enero 2008
Fecha de la última renovación: 24 enero 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el prospecto y cartonaje. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/69543/P_69543.html

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios