



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-65491532-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-65491532-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI-AVENTIS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BISOLVON COMPOSITUM NF / DEXTROMETORFANO HIDROBROMURO -DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION / DEXTROMETORFANO HIDROBROMURO 300 mg - DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO 150 mg; aprobada por Certificado N° 45.862.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI-AVENTIS S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BISOLVON COMPOSITUM NF / DEXTROMETORFANO

HIDROBROMURO - DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION / DEXTROMETORFANO HIDROBROMURO 300 mg - DIFENHIDRAMINA HIDROCLORURO 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-69041424-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-69041649-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.862, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2018-65491532-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.27 09:17:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.27 09:17:03 -0300'

Proyecto de texto para INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN

BISOLVON® COMPOSITUM NF
 Dextrometorfano
 Difenhidramina
 Solución – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada 100 ml de solución contienen:

Dextrometorfano hidrobromuro.....0,300 g
 Difenhidramina hidrocloreuro.....0,150 g

Excipientes: benzoato de sodio; ácido cítrico monohidrato; hidróxido de sodio; hidroxietilcelulosa; propilenglicol; aroma de frambuesa; amaranto, glicerina 100 %; sorbitol; agua desmineralizada, c.s.p. 100 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitusivo. Antihistamínico
 Código ATC: R05DA20

INDICACIONES

Tratamiento de corta duración de tos seca e irritativa en adultos (a partir de 15 años).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

BISOLVON COMPOSITUM NF ejerce un efecto antitusivo de acción central por la disminución del umbral excitatorio de los estímulos aferentes merced a su contenido en dextrometorfano. Simultáneamente, ejerce un efecto antihistamínico por bloqueo de la liberación mastocitaria de histamina por acción de la difenhidramina.

El dextrometrfano es un derivado 3-metoxi del levorfanol, un análogo de la codeína. Este fármaco tiene un efecto antitusivo, pero no posee propiedades analgésicas, respiratorio-supresoras ni psicotomiméticas en las dosis terapéuticas, y se considera que su potencial adictivo es mínimo.

El dextrometorfano posee bajas propiedades serotoninérgicas.

El inicio del efecto ocurre 15-30 minutos después de la ingestión oral, y la duración del efecto es de aproximadamente 3-6 horas.

La difenhidramina es un antihistamínico clásico, antagonista de H₁ de primera generación, del grupo de las etanolaminas. Compite con la histamina por los receptores H₁, con lo cual reduce o previene, pero no revierte, muchos de los efectos fisiológicos de la histamina, y por ende se usa para el alivio de la secreción nasal y la rinorrea asociadas con el resfrío común. Además, ejerce efectos antieméticos y efectos anticolinérgicos y sedantes sobre el sistema nervioso central (SNC). También posee propiedades antitusivas, gracias a su efecto directo sobre el centro de la tos, y actúa como supresor de la tos en los cuadros de tos por resfríos o alergias.

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Dextrometorfano

- **Absorción:** se absorbe rápidamente en el aparato gastrointestinal tras la administración oral y los niveles máximos en plasma, que se ubican en el rango de 5,2 a 5,8 ng/ml tras la administración de una dosis única de 60 mg de dextrometorfano, se alcanzan dentro de un lapso de 2 horas. Los efectos se inician al cabo de 15-30 minutos y duran 6 horas.
- **Distribución:** el volumen de distribución en estado de equilibrio dinámico tras la administración de dosis de dextrometorfano de 50 mg se ha calculado en un valor de 7,3 L ± 4,8 L (media ± DE).
- **Biotransformación:** experimenta un metabolismo intenso en el hígado. Las etapas principales del metabolismo consisten en O- y N-desmetilación oxidativa mediada por las enzimas CYP3A y CYP2D6 con posterior conjugación.
- El principal metabolito activo es el dextrometorfano; también se produce la formación de (+)-3-metoximorfinano y (+)-3-hidroximorfinano. Dado que la CYP2D6 es una enzima polimórfica, el metabolismo del dextrometorfano depende del genotipo del paciente. La frecuencia del fenotipo del metabolizador lento (con actividad disminuida de la CYP2D6) en la población caucásica es de entre un 5 % y un 10 % (véase la subsección "Poblaciones especiales").
- **Eliminación:** la parte eliminada por vía renal (a lo largo de un lapso de hasta 48 horas tras la administración por vía oral) puede ser de entre un 20 % y un 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 en forma inalterada. Menos del 0,1 % se excreta en las heces. Tras la administración de dosis únicas o múltiples, el valor medio de la vida media de eliminación se ubica en el rango de 3,2 a 4 horas.

Farmacocinética en las poblaciones especiales:

Metabolizadores lentos (ML) frente a metabolizadores rápidos (MR) de sustratos de la CYP 2D6


Alrededor de un 6 % de la población no posee el gen que codifica las enzimas que metabolizan el dextrometorfano, que se hereda con un patrón autosómico recesivo.

Los valores de C_{max} , AUC y $t_{1/2}$ correspondientes al dextrometorfano registran valores más altos entre los ML en comparación con los MR, con valores 16 veces más altos para C_{max} , 150 veces más altos para AUC y 8 veces más altos para $t_{1/2}$ (19,1 frente a 2,4 horas).

Los valores de $t_{1/2}$ pueden ser mucho más altos (hasta 45 horas) en algunos casos de pacientes que son ML.

Difenhidramina

- **Absorción:** la difenhidramina se absorbe bien en los intestinos, pero experimenta un efecto de primer paso intenso en el hígado que reduce su biodisponibilidad un 40-60 %. La biodisponibilidad de las soluciones orales es del 100 %, en tanto que en el caso de las cápsulas es del 85 %. Aparece en el plasma 15 minutos después de la administración de una dosis, y la concentración máxima se alcanza en un lapso de 1 a 4 horas. El efecto dura entre 6 y 8 horas.
- **Distribución:** se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, con una excelente distribución en los pulmones. Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. También se excreta en la leche humana. Presenta un grado de unión a las proteínas plasmáticas del 76-85 %.


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic'18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

- **Metabolismo:** se metaboliza en forma rápida y casi completa en el hígado, lo cual da lugar a la aparición de varios metabolitos, principalmente ácido difenil metoxi acetílico y, en menor grado, derivados N-desmetilados. Los diferentes metabolitos luego se unen con glicina y glutamina.
- **Eliminación:** se excreta principalmente en la orina en forma de metabolitos, con solamente un 1 % de fármaco inalterado. La semivida de eliminación en general es de 4 a 8 horas, y se incrementa con la edad. Por ejemplo, tras la administración oral de 1,25 mg/kg, pacientes de edad avanzada presentaron una semivida de eliminación de 13,5 horas, en tanto que en los adolescentes y los adultos dicho parámetro fue de 9,2 horas y en los niños fue de 5,4 horas. La semivida de eliminación de los metabolitos principales se ubica en el rango de 8,6 a 10,4.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Reservado para adultos (a partir de 15 años).

En los adultos: la dosis unitaria de dextrometorfano hidrobromuro es de 15 mg;. Tomar 1 medida de 5 ml o 2 medidas de 5 ml máximo por toma. En caso de necesidad, repetir la toma al cabo de las 4 horas. No tomar más de 6 dosis al día.

En caso de ancianos o en caso de insuficiencia hepática: La dosis inicial será disminuida a la mitad con relación a la dosificación recomendada, y podrá eventualmente ser incrementada en función de la tolerancia y de las necesidades.

La duración del tratamiento debe ser corta (limitada a 5 días).

El tratamiento debe limitarse a los momentos en que ocurre la tos sin superar las dosis recomendadas.

No está indicado en menores de 15 años, ni lactantes.

Modo de uso: Vía de administración oral.

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

Bisolvon Compositum NF no debe tomarse con jugo de pomelo, con jugo de naranja amarga ni con bebidas alcohólicas (véase la sección "Interacciones").


En el caso de tos nocturna, se aconseja tomar este medicamento a la hora de acostarse.

POBLACIONES ESPECIALES

- *Insuficiencia renal:* podría producirse retención de metabolitos en los casos de insuficiencia renal moderada o severa (CLcr < 60 ml/min).
- *Insuficiencia hepática:* en estos pacientes, la semivida de eliminación aumenta conforme mayor es el grado de funcionalidad hepática.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al dextrometorfano, a la difenhidramina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Niños menores a 6 años de edad.
- Pacientes bajo tratamiento con antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que han tomado IMAO en dos semanas anteriores.


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

- Asma bronquial
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Neumonía,
- Insuficiencia respiratoria
- Depresión respiratoria,
- Lactancia.

ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

Tos crónica

- Dextrometorfano no se recomienda para suprimir la tos crónica.

Tos productiva

En casos de tos productiva con alta producción de mucosidad (p.Ej., Pacientes con enfermedades como bronquiectasias y fibrosis quística) o en pacientes con enfermedades neurológicas asociadas con un reflejo de tos notablemente reducido (como apoplejía, enfermedad de Parkinson y demencia), el tratamiento antitusivo con dextrometorfano debe administrarse con especial precaución y solo después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio.

Abuso de droga / dependencia

Se han reportado casos de abuso de drogas con dextrometorfano, incluidos casos en niños y adolescentes. La mayoría de los informes de casos se referían a pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol y/o trastornos psiquiátricos.

Se recomienda tener especialmente precaución con el uso en niños, adolescentes, adultos jóvenes y en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol.

El dextrometorfano tiene un potencial adictivo. Los pacientes pueden desarrollar tolerancia así como dependencia mental y física.

Los pacientes no deben exceder la dosis recomendada y la duración del tratamiento.


Evite tomar bebidas alcohólicas mientras usa dextrometorfano. El dextrometorfano potencia el efecto inhibitorio del alcohol en el sistema nervioso central.

El dextrometorfano es metabolizado por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). El uso concomitante de dextrometorfano e inhibidores de CYP2D6 puede incrementar o prolongar los efectos de dextrometorfano (ver interacciones). Los metabolizadores lentos de los inhibidores de CYP2D6 pueden experimentar efectos exacerbados de dextrometorfano.

El dextrometorfano debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos serotoninérgicos (que no sean inhibidores de la MAO), como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los antidepresivos tricíclicos (ver interacciones).

Mastocitosis

Los pacientes con mastocitosis deben evitar el dextrometorfano. El dextrometorfano puede activar los mastocitos dando como resultado una posible liberación de histamina con manifestaciones clínicas asociadas.


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Ototoxicidad

Debido a su efecto antidisquinético y antiemético, la difenhidramina podría enmascarar la ototoxicidad inducida por los fármacos ototóxicos.

Efectos anticolinérgicos de la difenhidramina.

No se recomienda su administración en pacientes con glaucoma, presión intraocular elevada, hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obstrucción piloroduodenal, úlcera péptica, hipertrofia de la próstata u obstrucción vesical, retención de orina e hipopotasemia debido a los efectos anticolinérgicos de la difenhidramina, ya que podría empeorar estos síntomas.

Riesgos en población específica

Población pediátrica

Se recomienda la supervisión por parte del profesional de la salud cuando se utiliza en niños de 6 a 12 años de edad.

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

Pacientes con insuficiencia hepática y/o con insuficiencia renal.

La información sobre el uso de dextrometorfano en pacientes con insuficiencia hepática o renal es limitada. Por lo tanto, el dextrometorfano y la difenhidramina deben usarse con precaución en estos pacientes.

A los pacientes con insuficiencia renal o hepática grave se les debe reducir la dosis o aumentar los intervalos de tiempo de toma entre dosis.

Pacientes sedados / postrados en cama

No se recomienda la administración en pacientes sedados, débiles o postrados en cama.

Debido a la presencia de sorbitol, este medicamento está contraindicado en caso de intolerancia a la fructosa. Puede producir un leve efecto laxante, ya que contiene 3,57 g de sorbitol por cada 5 ml. Dado que contiene amaranto, este producto medicinal puede causar reacciones alérgicas. Puede provocar un cuadro asmático, especialmente en los pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

INTERACCIONES

- El dextrometorfano puede aumentar el riesgo de toxicidad por serotonina (síndrome de la serotonina), especialmente si se toma con otros agentes serotoninérgicos, como los IMAO o los ISRS.



Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°


Especialmente el tratamiento previo o el tratamiento concomitante con medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina, como los antidepresivos de tipo MAOI, pueden provocar el desarrollo de un síndrome de serotonina con síntomas característicos como hiperactividad neuromuscular, hiperactividad autónoma y estado mental alterado.

- La administración concomitante de sustancias que tienen un efecto supresor en el SNC, incluido el alcohol, puede llevar a una potenciación mutua de este efecto.
- *Alcohol.* El consumo de alcohol durante el tratamiento con este producto medicinal podría incrementar la aparición de reacciones adversas y causar una mutua potenciación de sus efectos. Por lo tanto, se recomienda que no se ingiera alcohol durante el tratamiento con este medicamento.
- Dextrometorfano es metabolizado por el CYP2D6 y tiene un extenso metabolismo de primer paso. El uso concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo múltiples veces de lo normal. Esto aumenta el riesgo de los efectos tóxicos del dextrometorfano en el paciente.
- La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. En uso concomitante con quinidina, las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano han aumentado hasta 20 veces, lo que ha aumentado los efectos adversos sobre el SNC del agente. Amiodarona, flecainida y propafenona, sertralina, bupropion, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de la CYP2D6 y dextrometorfano, se recomienda que el paciente sea monitoreado y la dosis de dextrometorfano deba ser reducida.
- El uso de dextrometorfano en combinación con secretolíticos en pacientes con enfermedad pulmonar preexistentes como la fibrosis quística y las bronquiectasias, las que se ven afectadas por la hipersecreción de moco, una disminución en el reflejo de la tos puede provocar una acumulación grave de moco.
- La ingesta concomitante de clorhidrato de difenhidramina junto con otros *fármacos con acción sobre el sistema nervioso central* (tales como medicamentos para la enfermedad de Parkinson, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, barbitúricos, antipsicóticos y analgésicos opiáceos) podría potenciar sus efectos anticolinérgicos, muscarínicos y sedantes.
- Su uso concomitante junto con *antihipertensivos* puede aumentar el cansancio. Podrían enmascarse los signos de daño provocado por fármacos ototóxicos, tales como los antibióticos aminoglucósidos.
- Metoprolol. Se ha informado que la administración conjunta de difenhidramina y metoprolol incrementa los niveles de metoprolol en plasma como consecuencia de la inhibición del CYP2D6, un mediador del metabolismo del metoprolol.

EMBARAZO

Dextrometorfano

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


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Los resultados de los estudios epidemiológicos de poblaciones limitadas no han indicado un aumento en la frecuencia de malformaciones en los niños que estuvieron expuestos a dextrometorfano durante el período prenatal. Sin embargo, estos estudios no documentan adecuadamente el tiempo y la duración del tratamiento con dextrometorfano.

Los estudios no clínicos sobre la toxicidad para la reproducción no indican que el dextrometorfano represente un riesgo potencial para el hombre.

Las dosis altas de dextrometorfano pueden causar depresión respiratoria en los recién nacidos, incluso si son administradas por un corto tiempo.

Se recomienda la supervisión médica para el uso de dextrometorfano en el embarazo.

Difenhidramina

Se sabe que la difenhidramina atraviesa la placenta. Por lo tanto, se recomienda que se use solo cuando el beneficio potencial del tratamiento para la madre supere cualquier posible peligro para el feto en desarrollo.

Los estudios no clínicos no han mostrado efectos indeseables en el feto.

LACTANCIA

El dextrometorfano está contraindicado durante la lactancia, ya que no se puede descartar un efecto depresivo respiratorio en los bebés.

La difenhidramina puede inhibir la lactancia debido a sus efectos anticolinérgicos y también se excreta en pequeñas cantidades en la leche humana.

Por lo tanto, la administración de este medicamento está contraindicada durante la lactancia, ya que no se pueden descartar sus efectos sobre la lactancia y los lactantes.

FERTILIDAD

Relacionado con el dextrometorfano

Según la experiencia no clínica disponible, no hay efectos reportados del uso de dextrometorfano en la fertilidad


CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE TAREAS PELIGROSAS.

Incluso cuando se usa según lo recomendado, este medicamento puede causar somnolencia o mareos leves y alterar los tiempos de reacción en la medida en que la capacidad para conducir o manejar maquinaria esté afectada. Este riesgo aumenta cuando se toma en combinación con alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias CIOMS:

Muy frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $<10\%$; Poco frecuentes $\geq 0,1$ y $<1\%$; Raras $\geq 0,01$ y $<0,1\%$; Muy raras $< 0,01\%$; Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Dextrometorfano

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Común: Mareo, somnolencia

Desconocido: Dolor de cabeza, vértigo, dificultad para hablar y nistagmo, distonía especialmente en niños.

Trastornos del sistema inmunológico:

Desconocido: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción fija del fármaco, broncoespasmo.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: confusión.

Desconocido: alucinaciones, se ha informado dependencia de drogas en individuos que abusan de dextrometorfano.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Trastornos gastrointestinales (nauseas, vómitos, constipación)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocido: eritema, reacciones cutáneas como erupción con prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: fatiga.

Difenhidramina

Los siguientes efectos indeseables, cuya frecuencia no se ha establecido con precisión, se informaron durante el uso de difenhidramina:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy rara: hemograma anormal

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: somnolencia, mareos.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: visión borrosa

Muy rara: aumento de la presión intraocular.

Desórdenes gastrointestinales:

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, boca seca.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disuria, más probable en pacientes ancianos.

Trastornos del sistema inmunológico:

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Muy rara: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocida: dermatitis alérgica y reacción de fotosensibilidad después de una exposición intensa al sol.

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio:

Muy frecuentes: fatiga

Los efectos adversos de la difenhidramina suelen ser más comunes durante los primeros días del tratamiento.

Reacciones paradójicas ocurren muy raramente.

SOBREDOSIFICACIÓN

Dextrometorfano

Síntomas:

En el caso de sobredosis, los efectos secundarios conocidos pueden producirse con una mayor frecuencia o severidad, especialmente en los niños y adolescentes o en los casos de abuso: náuseas, vómitos y trastornos gastrointestinales, mareos, fatiga y somnolencia y alucinaciones.

De manera similar, puede desarrollarse un cuadro de inquietud y excitabilidad que evoluciona a agitación conforme aumenta la sobredosis. Asimismo, pueden presentarse síntomas tales como deterioro de la capacidad de concentración y la pérdida del estado de conciencia al punto de un coma, como signo de intoxicación severa, cambios en el estado de ánimo tales como disforia y euforia, trastornos psicóticos tales como desorientación y delirios, que pueden alcanzar estados de confusión o paranoides, aumento del tono muscular, ataxia, disartria, nistagmo y trastorno de la visión, así como también depresión respiratoria, cambios en la presión arterial y taquicardia.

El dextrometorfano puede incrementar el riesgo de que se produzca un síndrome serotoninico, y este riesgo se incrementa con la sobredosis, particularmente si ocurre en el contexto de la administración concomitante con otros serotoninicos.

Se han notificado casos de resultados fatales con una sobredosis de dextrometorfano combinado con otras drogas (envenenamiento por combinación).

Difenhidramina

Síntomas:

En el caso de sobredosis de difenhidramina, la mayoría de los signos y síntomas son anticolinérgicos, y comprenden sequedad de las mucosas, retención urinaria, peristalsis disminuida, midriasis, enrojecimiento de la piel, hipertermia, somnolencia, taquicardia, alucinaciones y convulsiones. También se ha descrito la aparición de síntomas de depresión o estimulación del sistema nervioso central e hipotensión.

Los síntomas podrían empeorar en los casos más severos, especialmente en los niños.

MANEJO.

Dextrometorfano

En caso de sobredosis de Bisolvon compositum NF jarabe, tome inmediatamente todas las medidas apropiadas. La naloxona se puede usar como antagonista.

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Difenhidramina

El tratamiento recomendado consiste en las medidas habituales destinadas a eliminar el fármaco. Si la ingesta fue antes de 3 horas, se pueden administrar agentes eméticos, tomando las precauciones necesarias para prevenir la aspiración, especialmente en niños y pacientes de edad avanzada. Si la emesis está contraindicada, se puede realizar un lavado gástrico con carbón activado. Se pueden usar laxantes salinos, como el sulfato de magnesio, para mejorar la eliminación del medicamento.

Como no existe un antídoto específico para la sobredosis de medicamentos antihistamínicos, se recomienda un tratamiento sintomático y de apoyo.

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P.de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLCOGÍA (LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO)

PRESENTACIONES

Jarabe: Frascos con 120 ml

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

NO UTILIZAR SI LA TAPA NO ESTÁ INTACTA

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por:

IVAX Argentina S.A., J.J. Castelli 6701 – Munro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Sanofi-Aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.862

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PI_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-65491532 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 14:46:38 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 14:46:39 -0300'

PROSPECTO PARA INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BISOLVON® COMPOSITUM NF
Dextrometorfano / Difenhidramina
Solución - vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico y/o farmacéutico.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si necesita consejo o más información, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Si los síntomas empeoran o persisten después de 7 días, o si van acompañados de fiebre alta, erupciones en la piel o de dolor de cabeza persistente, debe consultar a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Bisolvon® Compositum NF?
2. ¿Para qué se utiliza Bisolvon® Compositum NF?
3. Antes de usar Bisolvon® Compositum NF
4. ¿Cómo debo tomar o usar Bisolvon® Compositum NF?
5. Posibles efectos adversos
6. ¿Cómo debo conservar y mantener Bisolvon® Compositum NF?
7. Información adicional

1. ¿Qué es Bisolvon® compositum NF?

Bisolvon® compositum NF es un antitusivo asociado a un antialérgico

2. ¿Para qué se utiliza Bisolvon® compositum NF?

Está indicado para el tratamiento de corta duración de tos seca e irritativa en adultos (a partir de 15 años).

3. Antes de usar Bisolvon® compositum NF


¿Qué personas no pueden recibir Bisolvon compositum NF?

- Si es alérgico (hipersensible) al dextrometorfano, a la difenhidramina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Niños menores a 6 años de edad.
- Pacientes bajo tratamiento con antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que han tomado IMAO en dos semanas anteriores.
- Si tiene asma bronquial
- si tiene una enfermedad grave en los pulmones.
- si tiene Neumonía.
- si tiene insuficiencia respiratoria o depresión respiratoria
- mujeres en periodo de lactancia.

¿Qué cuidados debo tener antes de tomar este medicamento?

Deben consultar al médico antes de utilizar este medicamento los pacientes:

- Con tos persistente o crónica
- Tos productiva


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PIP_sav001/Dic18 FA 2019-5240-196 dos Agn-ANMAT
N°

- Abuso de drogas o dependencia
- Con mastocitosis
- Se recomienda la supervisión por parte del profesional de la salud cuando se utiliza en niños de 6 a 12 años de edad.
- Los productos que contienen difenhidramina podrían dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad y provocar excitación en pacientes jóvenes.
- con enfermedad del hígado
- con dermatitis atópica
- que están sedados, debilitados o encamados
- con hipertrofia de próstata, obstrucción de la vejiga o retención de orina, niveles bajos de potasio en sangre
- con presión ocular aumentada (glaucoma), hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares, tensión arterial alta (hipertensión), obstrucción del intestino o con retención de orina, úlcera de estómago
- en tratamiento con medicamentos tóxicos para el oído
- con dolor, inflamación de abdomen y fiebre.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

No tome este medicamento durante el tratamiento, ni en las 2 semanas posteriores al mismo, con los siguientes medicamentos, ya que se puede producir excitación, tensión arterial alta y fiebre más alta de 40 °C (hiperpirexia) o aumentarse los efectos de la difenhidramina:

- Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa
- Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina)
- Bupropión (utilizado para dejar de fumar)
- Isoniazida (utilizado para las infecciones)
- Linezolid (utilizado como antibacteriano)
- Moclobemida o tranilcipromina (utilizados para tratar la depresión)
- Pargilina (utilizado para tratar la tensión arterial alta)
- Procarbazina (utilizado para tratar el cáncer)
- Medicamentos para el parkinson, como la selegilina
- Neurolépticos

Antes de tomar este medicamento debe consultar a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos porque podría ser necesario modificar la dosis de alguno de ellos o interrumpir el tratamiento:

- Medicamentos para tratar las arritmias del corazón como Amiodarona o Quinidina.
- Medicamentos antiinflamatorios como celecoxib, parecoxib o valdecoxib.
- Medicamentos utilizados para eliminar flemas y mocos como expectorantes o Mucolíticos.
- Otros medicamentos que pueden aumentar las concentraciones de dextrometofano: Haloperidol, propafenona, tioridazina, cimetidina, ritonavir, berberina, cinacalcet, flecaina y terbinafina.
- El uso de antihipertensivos conjuntamente con este medicamento podría aumentar el cansancio.
- Puede potenciarse el efecto sedante de hipnóticos, ansiolíticos, barbitúricos, antipsicóticos y analgésicos opioides.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.


Importante para la mujer

Si está usted embarazada o cree que pudiera estarlo, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. El consumo de medicamentos durante el embarazo puede ser peligroso para el embrión o el feto y debe ser vigilado por su médico.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Las mujeres en período de lactancia no pueden tomar este medicamento porque la difenhidramina, además de pasar a la leche materna, puede inhibir la lactancia. El dextrometofano pudiese causar un efecto depresivo a nivel respiratorio del bebé.


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PIP_sav001/Dic18 (FA 2019-5240396) - Adm. ANMAT N°

Fertilidad

No se han reportado efectos por el uso de Dextrometorfano en la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento se pueden producir somnolencia y mareos por lo que, si notase alguno de estos síntomas, no deberá conducir ni manejar máquinas peligrosas.

Interferencia con pruebas analíticas:

Si le van a realizar alguna prueba analítica (incluidos análisis de sangre, orina, pruebas cutáneas que utilizan alérgenos, etc...) comuníquese al médico que está tomando este medicamento, ya que puede alterar los resultados.

Toma de Bisolvon® Compositum NF con alimentos y bebidas.

No se deben consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento porque se pueden producir reacciones adversas. No tomar con zumo de pomelo o naranja amarga.

4. ¿Cómo debo utilizar Bisolvon® compositum NF?

Reservado para adultos (a partir de 15 años).

En los adultos: la dosis unitaria de dextrometorfano hidrobromuro es de 15 mg;. Tomar 1 medida de 5 ml o 2 medidas de 5 ml máximo por toma. En caso de necesidad, repetir la toma al cabo de las 4 horas. No tomar más de 6 dosis al día.

En caso de ancianos o en caso de insuficiencia hepática: La dosis inicial será disminuida a la mitad con relación a la dosificación recomendada, y podrá eventualmente ser incrementada en función de la tolerancia y de las necesidades.

La duración del tratamiento debe ser corta (limitada a 5 días).

El tratamiento debe limitarse a los momentos en que ocurre la tos sin superar las dosis recomendadas.

No está indicado en menores de 15 años.

Modo de uso: Vía de administración oral.

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

Bisolvon Compositum NF no debe tomarse con jugo de pomelo, con jugo de naranja amarga ni con bebidas alcohólicas (véase la sección "Interacciones").

En el caso de tos nocturna, se aconseja tomar este medicamento a la hora de acostarse.

Si la tos empeora, si persiste más de 7 días, o si va acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o de dolor de cabeza persistente, consulte a su médico.

Incluso con supervisión médica, el tratamiento no debe prolongarse por más de 2 a 3 semanas.

5. Posibles efectos adversos

¿Qué cuidado debo tener mientras estoy tomando este medicamento?

Al igual que todos los medicamentos, Bisolvon® Compositum NF puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.


La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias CIOMS:

Muy frecuentes $\geq 10\%$; Frecuentes ≥ 1 y $<10\%$; Poco frecuentes $\geq 0,1$ y $<1\%$; Raras $\geq 0,01$ y $<0,1\%$; Muy raras $< 0,01\%$; Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dextrometorfano

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Común: Mareo, somnolencia


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PIP_sav001/Dic18/2019/5240693/ANMAT
 N°

Desconocido: Dolor de cabeza, vértigo, dificultad para hablar y nistagmo, distonía especialmente en niños.

Trastornos del sistema inmunológico:

Desconocido: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción fija del fármaco, broncoespasmo.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: confusión.

Desconocido: alucinaciones, se ha informado dependencia de drogas en individuos que abusan de dextrometorfano.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Trastornos gastrointestinales (nauseas, vómitos, constipación)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocido: eritema, reacciones cutáneas como erupción con prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: fatiga.

Difenhidramina

Los siguientes efectos indeseables, cuya frecuencia no se ha establecido con precisión, se informaron durante el uso de difenhidramina:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raramente: hemograma anormal

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentemente: somnolencia, mareos.

Trastornos oculares:

Menos frecuentemente: visión borrosa

Muy raramente: aumento de la presión intraocular.

Desórdenes gastrointestinales:

Menos frecuentemente: náuseas, vómitos, boca seca.

Trastornos renales y urinarios:

Menos frecuentemente: disuria, más probable en pacientes ancianos.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raramente: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: dermatitis alérgica y reacción de fotosensibilidad después de una exposición intensa al sol.


Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio:

Muy frecuentemente: fatiga

Los efectos adversos de la difenhidramina suelen ser más comunes durante los primeros días del tratamiento.

Reacciones paradójicas ocurren muy raramente.

Se desaconseja el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contienen alcohol durante el tratamiento.


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PIP_sav001/Dic18 IF A2019-52403961-01-ANMAT
 N°

¿Qué debo hacer ante una sobredosis, o si tomé más cantidad de la necesaria?

Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P.de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4808-2655 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648.

6. ¿Cómo debo conservar y mantener Bisolvon® compositum NF?

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25°C. No congelar

7. Información adicional

Cada 100 ml contienen:

Dextrometorfano hidrobromuro.....0,300 g

Difenhidramina hidrocloreuro.....0,150 g

Excipientes: benzoato de sodio; ácido cítrico monohidrato; hidróxido de sodio; hidroxietilcelulosa; propilenglicol; aroma de frambuesa; amaranto, glicerina 100 %; sorbitol; agua desmineralizada, c.s.p. 100 ml.

Envase con 120mL de jarabe

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.862

Fabricado por:
IVAX Argentina S.A., J.J. Castelli 6701 – Munro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PIP_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°


Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico-M.N.12.502
Director Técnico - Apoderado

Última revisión: CCDS V02_Bisolvon compositum NF PIP_sav001/Dic18 – Aprobado por Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-65491532 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 14:47:02 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.01 14:47:03 -0300'