

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

cinfatós antitusivo 15 mg solución oral en sobres

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 15 mg de Dextrometorfano hidrobromuro

Excipientes con efecto conocido:

Cada sobre contiene 4285,71 mg de sorbitol líquido no cristalizable (E-420) que equivalen a 3000 mg de sorbitol.

Cada sobre contiene 26,25 mg de benzoato de sodio (E-211).

Cada sobre contiene 1,125 mg de etanol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

cinfatós antitusivo es una solución transparente con olor a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa) para adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 1 sobre (15 mg de dextrometorfano hidrobromuro) cada 4 horas, no sobrepasando las 6 tomas en 24 horas. También se pueden administrar 2 sobres (30 mg) cada 6-8 horas. Máximo 8 sobres (120 mg) en 24 horas.

Población pediátrica

Niños entre 2-11 años: No administrar a esta población, debido a que el sobre no tiene la dosis correspondiente a estas edades.

Existen otras presentaciones más adecuadas para este grupo de edad.

Forma de administración

El medicamento se administra por vía oral.

Abrir el sobre. Verter el contenido directamente en la boca.

Se recomienda beber un vaso de agua después de cada dosis y abundante líquido durante el día. No tomar con zumo de pomelo o naranja amarga ni con bebidas alcohólicas.

La ingesta concomitante de este medicamento con otros alimentos o bebidas no afecta a la eficacia del mismo.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Tos asmática.
- Pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- Tos productiva.
- Insuficiencia respiratoria o neumonía.
- Tratamiento concomitante o en las 2 semanas precedentes, con:
 - Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS).
 - Bupropión.
 - Linezolid.
 - Procarbazina.
- Selegilina (ver sección 4.5).
- Niños menores de 12 años

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con enfermedades hepáticas o renales debe tenerse en cuenta la relación beneficio/riesgo ya que se puede alterar el metabolismo del dextrometorfano, lo que se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta posológica de estos pacientes.

No administrar este medicamento a niños de edades comprendidas entre 2 y 11 años debido a que la dosis de dextrometorfano por sobre no corresponde con las dosis recomendadas en esta franja de edades.

No utilizar este medicamento en caso de tos persistente o crónica, como la debida al tabaco, ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar así la resistencia de las vías respiratorias.

No se debe administrar a pacientes sedados, debilitados o encamados.

La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que se deberá evitar en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

El principio activo dextrometorfano, es potencialmente adictivo por lo que su uso a altas dosis o prolongado puede provocar tolerancia y dependencia mental y física.

Se han notificado casos de consumo excesivo y dependencia de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en 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 (ver apartado 4.9 Sobredosis).

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 metabolizados lentos de la CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de la CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizados lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de la CYP2D6 (ver 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 monoaminooxidasa [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 de la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con cíngulos antitusivos.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 3000 mg de sorbitol (E-420) en cada sobre. 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 contiene 0,015 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 1,12 mg/7,5 ml (1 sobre).

Este medicamento contiene 26,25 mg de benzoato de sodio (E-211) en cada sobre.

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

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 ajuste de la dosis.
- **Antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) como moclobemida, trancipromina, clorgilina, iproniazida e isocarboxazida. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, sibutramina, sertralina o paroxetina;** fármacos serotoninérgicos como bupropión y otros medicamentos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) como **procarbazina y selegilina**, así como el antibacteriano **linezolid**: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con síntomas que incluyen náusea, coma, hipotensión, temblor de piernas, espasmos musculares, hipertermia, excitación, sudoración, rigidez e hipertensión que podrían producir infarto cardíaco y muerte. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda evitar la asociación y no administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con alguno de estos medicamentos.
- Depresores del SNC incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.
- Expectorantes y mucolíticos como acetilcisteína o guaifenesina. 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.
- Haloperidol: como inhibe el isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.
- Inhibidores 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 tiroidiazina 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.
- El consumo de alcohol durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo.
 - No administrar conjuntamente con zumo de pomelo o de naranja, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de dextrometorfano por la leche materna y aunque no se han demostrado problemas en humanos (la evidencia científica sugiere que el dextrometorfano implica un riesgo mínimo para los niños cuando se utiliza durante la lactancia), no se recomienda la administración de este medicamento durante el periodo de lactancia. Sólo debe ser utilizado en caso que los beneficios superen los posibles riesgos.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento puede aparecer, en raras ocasiones, somnolencia y mareos leves, que habrán de tenerse en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas con las dosis usuales son raras.

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

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, fatiga, distonía y muy raras veces confusión mental y dolor de cabeza.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales como dolor de estómago, estreñimiento.
- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad y reacción anafiláctica con sus correspondientes síntomas clínicos incluyendo síndrome de asma, reacciones de gravedad media a moderada que pueden afectar a la piel, el tracto respiratorio, el tracto intestinal y el sistema cardiovascular, incluyendo síntomas como: erupción cutánea, urticaria, edema, prurito y dificultad cardio-respiratoria.
- Trastornos psiquiátricos: pueden producirse alucinaciones visuales y confusión a las dosis recomendadas. Aunque, estos efectos se ven mucho más acentuados con sobredosis (ver sección 4.9).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria, prurito, eritema, dermatitis alérgica.

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

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: <https://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.

Dependiendo del tipo y grado de la intoxicación los signos pueden variar:

Sobredosis aguda o por mal uso:

Después de una sobredosis de dextrometorfano, tras unas pocas horas después de la ingestión los pacientes pueden llegar a ser torpes, hiperactivos y atáxicos. Pueden experimentar vómitos, náuseas, somnolencia, mareos, visión borrosa, lenguaje mal articulado, taquicardia, midriasis, miosis, nistagmo y alucinaciones visuales y auditivas. Posteriormente se observa inestabilidad y marcha inestable con ataxia troncal. En los casos graves, se puede presentar respiración profunda, retención urinaria, estupor o coma, especialmente si se ha ingerido de forma concomitante con altas dosis de alcohol. También se han informado casos de daño cerebral, convulsiones, latidos irregulares del corazón y muerte.

Sobredosis crónica:

A dosis altas, puede producir euforia que puede conllevar a sobredosis crónica o abuso. También se han informado casos de agitación, vértigo, depresión respiratoria, hipotensión, taquicardia, rigor muscular, ataxia, estados psicóticos como alucinaciones y alteraciones de la conciencia.

Síntomas de abstinencia

Ensayos clínicos confirmaron que la administración de dextrometorfano por un periodo corto de tiempo, incluso si es a dosis altas, no produce adicción física, no pierde eficacia debido a un aumento de la tolerancia o síndrome de abstinencia. En el caso de una administración diaria por un periodo prolongado de tiempo, se puede producir un aumento de la tolerancia y adicción física al dextrometorfano. Se han reportado síntomas leves de abstinencia incluyendo: inquietud, dolor óseo o músculos, insomnio, vómitos, diarrea y escalofríos.

Excepcionalmente se han comunicado casos de abuso con este medicamento, particularmente en adolescentes, con graves efectos adversos como ansiedad, pánico, pérdida de memoria, taquicardia, letargo, hipertensión o hipotensión, midriasis, agitación, vértigo, molestias gastrointestinales, alucinaciones, habla farfullante, nistagmo, fiebre, taquipnea, daño cerebral, ataxia, convulsiones, depresión respiratoria, pérdida de conciencia, arritmias y muerte.

Tratamiento:

- 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.

Población pediátrica

La ingesta accidental de dosis muy altas puede producir en los niños un estado de sopor o letargo, alucinaciones, histeria, edema facial, excitabilidad, náuseas, vómitos o alteraciones en la forma de andar.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático incluyendo la inducción del vómito y el lavado gástrico.

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

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

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 es un antitusígeno de acción central que inhibe el reflejo de la tos deprimiendo el centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicininas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control. Es el isómero dextro metilado del levorfanol, un análogo de codeína. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero no posee efectos narcóticos (sedantes) ni analgésicos significativos, no produce depresión respiratoria ni efecto adictivo en las dosis usuales como antitusígeno.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El dextrometorfano se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la $C_{\text{máx}}$ alrededor de las 2 horas. Los efectos comienzan a los 15-30 minutos, y se prolongan durante 6 horas.

Distribución

El dextrometorfano se distribuye en los tejidos y fluidos llegando al líquido cefalorraquídeo.

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 de 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 dextrorfan (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfinano), el 3-hidroximorfinano y el 3-metoximorfinano, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextrometorfano, 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

El dextrometorfano se excreta principalmente en la orina, en forma inalterada o como metabolitos desmetilados. La semivida de eliminación del dextrometorfano es de 3,4 a 5,6 horas.

Farmacocinética en situaciones especiales

Metabolizadores lentos. Alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica los enzimas que metabolizan el dextrometorfano, que se hereda con patrón autosómico recesivo, presentando unos niveles plasmáticos hasta 20 veces superiores a los normales. La semivida de eliminación puede llegar

hasta 45 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay evidencia clínica de que los resultados obtenidos en animales sean relevantes en la terapia para humanos. Las diferencias en las dosis y el metabolismo del principio activo hace que sea difícil una extrapolación de los resultados obtenidos en animales a humanos.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos (ataxia, dificultad respiratoria, cambios posturales, aturdimiento y lagrimeo) con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

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

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

Además, el metabolito activo del dextrometorfano, el dextrorfan, demostró una buena actividad antitusiva y, en general, un perfil de toxicidad menor si se compara con el compuesto origen.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol líquido no cristalizable (E-420)

Benzoato de sodio (E-211)

Sacarina de sodio (E-954)

Ácido cítrico monohidrato

Aroma de naranja

Alcohol etílico 96%

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

cinfatós antitusivo 15 mg solución oral se acondiciona en sobres monodosis formados por un complejo PET 12MY / ALB12MY / PET12MY / PE70GR.

Cada caja de cinfatós antitusivo 15 mg solución oral en sobres contiene 18 sobres monodosis.

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

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.764

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

Mayo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020