

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Codinex 1 mg/ml + 1 mg/ml + 6,67 mg/ml jarabe

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de jarabe contiene:

Codeína fosfato hemihidrato	1,00 mg
Efedrina hidrocloreuro	1,00 mg
Sulfoguyacolato de potasio.....	6,67 mg

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de jarabe contiene:

Benzoato de sodio (E-211).....	2,00 mg
Sacarosa	766,67 mg
Etanol	1,70 mg
Colorante rojo Ponceau 4R (E-124).....	0,03 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe.

Jarabe transparente de color marrón anaranjado con aroma característico.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Codinex está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de afecciones respiratorias que se acompañan de tos, especialmente tos seca e improductiva, y congestión nasal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis deberán ser individualizadas para cada paciente (ver secciones 4.4 y 5.2). Debe usarse la dosis eficaz menor para controlar los síntomas y el tratamiento se prolongará durante el menor tiempo posible.

La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días.

Codinex no debe utilizarse más tiempo del necesario.

La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas.

Adultos:

15 ml, cada 6 o más horas. No exceder los 90 ml al día.

Población pediátrica:

- *Menores de 12 años*

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.3).

- *Adolescentes de 12 a 18 años*

No se recomienda el uso de este medicamento en adolescentes de 12 a 18 años que presenten alterada la función respiratoria (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada:

Pueden ser necesarias dosis menores o intervalos de dosificación más largos (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Forma de administración

Vía oral.

Objetivos de tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con Codinex, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para la conclusión del tratamiento, de conformidad con las pautas para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener contactos frecuentes para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con codeína, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños menores de 12 años debido a un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- Mujeres durante embarazo o lactancia (ver sección 4.6).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión respiratoria y ataques agudos de asma.
- En pacientes con íleo paralítico de etiología conocida o desconocida o en riesgo de tenerlo.
- Diarrea asociada a colitis pseudomembranosa causada por cefalosporinas, lincomicinas o penicilinas, ni en diarrea causada por intoxicación hasta que se haya eliminado el material tóxico del tracto gastrointestinal.
- En pacientes con hipertiroidismo o tirotoxicosis.
- Hipertrofia prostática.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Pacientes que presentan afecciones cardiovasculares graves (insuficiencia coronaria grave, angina de pecho, problemas del ritmo cardíaco, arteriosclerosis grave, hipertensión arterial).
- Pacientes que estén o hayan estado bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) durante las últimas dos semanas (ver sección 4.5).
- En asociación con simpaticomiméticos indirectos como fenilpropanolamina, pseudoefedrina, metilfenidato y fenilefrina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Codinex debe usarse con precaución en las siguientes condiciones:

- Las personas de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento (especialmente a la depresión respiratoria), al metabolizar y eliminar la codeína más lentamente que los pacientes más jóvenes.

- Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos cardiovasculares de la efedrina.
- Deterioro de la función hepática o renal, así como en los casos de retención urinaria, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar, enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria, hipotensión, shock y miastenia gravis.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: la codeína reduce el peristaltismo, aumenta el tono y la segmentación intestinales y puede aumentar la presión colónica, por lo tanto, debe utilizarse con precaución en diverticulitis, colitis aguda o colitis pseudomembranosa .
- Convulsiones - pueden ser inducidas o exacerbadas.
- Abuso o dependencia de drogas (incluyendo alcoholismo).
- Cirugía gastro-intestinal o del tracto urinario.
- Feocromocitoma: los opioides pueden estimular la liberación de catecolaminas induciendo la liberación de histamina endógena.
- Diabetes mellitus, predisposición al glaucoma de ángulo cerrado.

Metabolismo CYP2D6

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un efecto terapéutico adecuado. Se estima que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide, incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

A continuación, se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia
Africanos/Etíopes	29%
Afroamericanos	3,4% a 6,5%
Asiáticos	1,2% a 2%
Caucásicos	3,6% a 6,5%
Griegos	6,0%
Húngaros	1,9%
Norte Europeos	1%-2%

Población pediátrica

Los menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína y que estas reacciones pueden resultar muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos

No se recomienda el uso de codeína en adolescentes de 12 a menos de 18 años edad cuya función respiratoria pudiera estar alterada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o

procedimientos de cirugía importantes. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

Tras la administración repetida de opioides, como Codinex, puede aparecer tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El uso repetido de Codinex puede dar lugar a un TCO. El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de Codinex puede provocar una sobredosis o la muerte. El riesgo de TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Codinex y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de suspensión (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos de TCO. Si aparecen estos signos, los pacientes deben ponerse en contacto con su médico.

Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos de conducta relacionada con la búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitar demasiado pronto la renovación de la receta). Esto incluye la revisión de los opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presenten ACS, considere la posibilidad de reducir la dosis total de opioides.

Trastornos hepatobiliares

La codeína puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, aumentando así el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por lo tanto, la codeína debe administrarse con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades de las vías biliares.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 2 mg de benzoato de sodio (E-211) en cada ml de jarabe.

El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento contiene 0,17% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 25,5 mg por cada 15 ml.

Este medicamento contiene 11,5 g de sacarosa por dosis. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 11,5 g de sacarosa por cada 15 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante rojo Ponceau 4R (E-124). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene componentes que puede establecer un resultado analítico de control como positivo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación de codeína, efedrina y sulfoguayacolato puede producir interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas si se administran concomitantemente con otros fármacos.

Relacionadas con la codeína

- Se debe evitar el uso concomitante de codeína con *agonistas opioides mixtos* (nalbufina, pentazocina), *agonista opioide parcial* (buprenorfina) o *antagonista opioide mixto* (naltrexona), ya que esto puede potenciar o reducir los efectos de la codeína y puede precipitar los síntomas de abstinencia.
- La administración simultánea de codeína e *inhibidores de la MAO* o *antidepresivos tricíclicos* puede potenciar tanto los efectos de la codeína como los de estos medicamentos.
- El consumo de *alcohol* potencia el efecto depresor del Sistema Nervioso Central (SNC) de la codeína y puede inducir depresión respiratoria grave e hipotensión.
- El uso concomitante de Codinex con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte (ver sección 4.4.)
- Se debe tener precaución en el uso concomitante de este medicamento con *antiarrítmicos* (mexiletina, quinidina). Codeína puede retrasar la absorción de mexiletina. La eficacia de codeína se reduce significativamente cuando se usa con quinidina.
- Se debe evitar el uso concomitante de este medicamento con *anticolinérgicos* u otros medicamentos con *actividad anticolinérgica*, ya que cuando se utilizan concurrentemente, puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento severo (que puede conducir a íleo paralítico).
- El uso concomitante con *antidepresivos*, puede producir depresión del SNC, depresión respiratoria y/o hipotensión aditivas.
- *Cimetidina* inhibe el metabolismo de los opiáceos causando una concentración plasmática aumentada de codeína.
- El uso simultáneo de *ciprofloxacino* puede aumentar los niveles de codeína al inhibir su metabolismo.
- La codeína antagoniza el efecto de *metoclopramida* y *domperidona* sobre la actividad gastrointestinal.
- Los efectos *depresores del SNC* de otros medicamentos (ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1 sedantes), pueden elevarse con el uso simultáneo de codeína aumentando el riesgo de depresión respiratoria.
- La administración concomitante de codeína con *ritonavir* puede aumentar la concentración plasmática de codeína.

Relacionadas con la efedrina

- No deben administrarse *IMAOs* (antidepresivos como tranilcipromina y moclobemida, medicamentos para la enfermedad de Parkinson como selegilina, anticancerosos como procarbazona, o antiinfecciosos como linezolida) de manera concomitantemente y hasta 2 semanas después de retirarlos (ver sección 4.3), ya que debido al aumento de la liberación de catecolaminas, pueden aumentar el riesgo de vasoconstricción y/o crisis hipertensivas, hiperpirexia y dolor de cabeza.
- No deben administrarse *agentes simpaticomiméticos indirectos* (fenilpropanolamina, pseudoefedrina, fenilefrina, metilfenidato) de manera concomitante a este medicamento (ver sección 4.3), debido al riesgo de vasoconstricción y/o de episodios agudos de hipertensión.

- *Acidificantes o alcalinizantes urinarios*: La excreción renal de la efedrina es dependiente del pH urinario. La alcalinización de la orina (por ejemplo, con bicarbonato de sodio) provoca retención de efedrina con posible prolongación de su acción y toxicidad mientras que la acidificación de la orina (por ejemplo, con cloruro de amonio) reduce la semivida de la efedrina con una posible disminución de su acción.
- El uso concomitante de *anestésicos inhalatorios halogenados*, aumenta el riesgo de crisis hipertensiva perioperatoria y arritmias ventriculares graves.
- La administración concomitante de *antidepresivos tricíclicos*, puede aumentar el riesgo de hipertensión paroxística y arritmias.
- *Antimigrañosos*: El uso simultáneo de efedrina con ergotamina o metisergida eleva la vasoconstricción y los efectos presores. No se recomienda su uso concurrente con ergotamina (riesgo de gangrena).
- *Beta-bloqueantes*: Probable inhibición de sus efectos y riesgo de hipertensión, bradicardia y bloqueo cardíaco.
- El uso simultáneo de *levodopa* puede aumentar el riesgo de arritmias.
- El uso concomitante de *oxitocina* y efedrina puede aumentar el riesgo de efectos vasoconstrictores o presores.
- El uso concomitante de efedrina con *teofilina* puede resultar en náuseas, nerviosismo e insomnio.
- *Antihipertensivos*: La metildopa, la reserpina, los diuréticos y los bloqueantes alfa-adrenérgicos reducen el efecto arterial simpaticomimético de la efedrina.
- Los pacientes que reciben efedrina y *glucósidos cardíacos* tienen mayor riesgo de sufrir arritmias.
- Se ha demostrado que la efedrina aumenta el aclaramiento y prolonga la vida media de *dexametasona* en pacientes asmáticos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo (ver sección 4.3).

La efedrina atraviesa la placenta y esto se ha asociado con un aumento en la frecuencia cardíaca fetal y la variabilidad entre latidos.

La codeína atraviesa la barrera placentaria. Su uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, lo que ocasiona síntomas de abstinencia en el neonato. Por otra parte, la utilización cercana al parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal.

Lactancia

No se debe utilizar este medicamento durante la lactancia (ver sección 4.3).

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo puede estar presente en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el lactante, que pueden ser mortales.

La efedrina se excreta en la leche materna y por lo tanto se debe evitar su uso durante la lactancia. Se han reportado irritabilidad y patrones de sueño alterados en lactantes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La codeína puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas. La frecuencia de las mismas es no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas debidas a la codeína

Trastornos del sistema inmunológico (pueden ser causados por la liberación de histamina):

- Erupción cutánea, urticaria, prurito, dificultad para respirar, aumento de la sudoración, enrojecimiento o rubefacción facial.

Trastornos psiquiátricos

- Cambios en el estado de ánimo, alucinaciones, excitación del SNC (agitación/excitación), depresión mental, pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso:

- Confusión, somnolencia, vértigo, mareos, convulsiones, dolor de cabeza, aumento de la presión intracraneal, dependencia (*).

Trastornos oculares:

- Miosis, visión borrosa o visión doble.

Trastornos cardíacos:

- Bradicardia, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares:

- Hipotensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

- Estreñimiento, espasmo biliar, náuseas, vómitos, sequedad de boca, pancreatitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Rigidez muscular.

Trastornos renales y urinarios:

- Espasmo uretral, efecto antidiurético, retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Disminución de la libido y la potencia sexual.

Trastornos hepatobiliares:

- Disfunción del esfínter de Oddi.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Malestar general, cansancio, hipotermia, tolerancia (*).

*El uso prolongado regular de la codeína se sabe que conduce a la adicción y la tolerancia. La retirada abrupta precipita un síndrome de abstinencia. Ver sección 4.4. Los síntomas de inquietud e irritabilidad pueden aparecer cuando el tratamiento se detiene.

Farmacodependencia

El uso repetido de Codinex puede provocar farmacodependencia, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de farmacodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Reacciones adversas debidas a la efedrina

Trastornos del sistema nervioso:

- Dolor de cabeza, temblor, dependencia.

Trastornos psiquiátricos:

- Ansiedad, inquietud e insomnio.

Trastornos cardiacos:

- Taquicardia, arritmias, infarto de miocardio.

Trastornos vasculares:

- Hipertensión, alteración de la circulación a las extremidades.

Trastornos gastrointestinales:

- Náuseas, sequedad de boca.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Tolerancia.

Reacciones adversas debidas a sulfoguyacolato potásico

Trastornos renales y urinarios:

- Nefrolitiasis o urolitiasis asociada a dosis excesivamente altas o abuso.

Población pediátrica

Relacionado con la efedrina:

- Estimulante en niños con enuresis nocturna y puede causar insomnio, aunque también puede tener efectos sedantes en algunos niños.

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

Por contener codeína, puede desarrollarse una depresión del SNC, incluyendo depresión respiratoria, pero es poco probable que sea grave a menos que otros agentes sedantes hayan sido co-ingeridos, incluyendo el alcohol, o bien, la sobredosis sea muy grande. Las pupilas pueden ser puntiformes; las náuseas y vómitos son comunes. La hipotensión y la taquicardia son posibles, pero poco probables.

Los síntomas propios de una sobredosis por efedrina incluyen: náuseas, vómitos, hipertensión, fiebre, palpitaciones, taquicardia, inquietud, depresión respiratoria y convulsiones. La psicosis paranoica, los delirios y las alucinaciones también pueden seguir a una sobredosis por efedrina.

Tratamiento

Medidas sintomáticas y de apoyo generales, incluyendo una vía aérea despejada y la vigilancia de los signos vitales hasta que esté estable. Debe considerarse el empleo de carbón activado si un adulto se presenta dentro de la hora siguiente a la ingestión de más de 350 mg de codeína (o un niño de más de 5 mg/kg). Administre naloxona si hay coma o depresión respiratorias. La naloxona es un antagonista competitivo y tiene una semivida corta, por lo que pueden requerirse dosis grandes y repetidas en un paciente seriamente envenenado. Debe vigilarse por lo menos cuatro horas después de la ingestión de este medicamento.

La diuresis forzada usando acidificantes acelera la eliminación de la efedrina, siempre y cuando la función renal sea adecuada. En los casos de sobredosis grave no se recomienda la diuresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de supresores de la tos y expectorantes. Derivados del opio y expectorantes. Código ATC: R05FA02.

Codeína

La codeína es un fármaco antitusígeno de acción central, actúa directamente deprimiendo el centro de la tos situado a nivel medular de acción central. La codeína actúa en el SNC suprimiendo el reflejo de la tos.

Efedrina

La efedrina es un medicamento simpaticomimético directo e indirecto que estimula los receptores tanto α -adrenérgicos como β -adrenérgicos. En dosis terapéuticas, eleva la presión arterial mediante el aumento del gasto cardíaco y también por inducción de vasoconstricción periférica. Efedrina puede constreñir los vasos sanguíneos dilatados en la mucosa nasal y producir una descongestión nasal.

Sulfoguayacolato potásico

Sulfoguayacolato es considerado un expectorante de acción directa o estimulante, pero su mecanismo de acción no ha sido bien aclarado. Parece ejercer un efecto reductor de la viscosidad de las secreciones de las vías respiratorias y/o incrementador de su volumen, mejorando con ello su eliminación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Codeína:

La absorción de codeína por vía oral es rápida, del orden del 90%, lográndose la concentración plasmática máxima alrededor de 1 hora de la administración. La vida media plasmática es de 3-4 horas.

El volumen de distribución de 3,6 L Kg⁻¹. Se liga de un 7 al 25% a las proteínas plasmáticas.

Alrededor del 86% de la dosis administrada es excretada en la orina de 24 horas en forma libre (6-8%) o bien como metabolitos.

Existe un metabolito presistémico del orden del 50%. Un 5-15% de dosis es transformada en morfina por o-demetilación y se sugiere que esta o el glucurónido de la morfina es el responsable del efecto analgésico de la codeína. Por N-demetilación se origina norcodeína, que se excreta en forma de glucurónido (10-20% de la dosis). Del material excretado por la orina, del 40-70% de la dosis, corresponden a la codeína libre o conjugada. La semivida plasmática de la codeína es del orden de tres horas.

La codeína y sus sales atraviesan la barrera placentaria; su paso a la leche materna es mínimo en una toma única y desconocido en tomas repetidas.

Efedrina:

La efedrina se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, sin metabolismo de primer paso. El comienzo de la acción se produce después de 15-30 minutos, manteniendo su efecto descongestivo durante 3-4 horas.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas son del orden de 20 a 80 ng/ml o más. La efedrina atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

Pequeñas cantidades de efedrina sufren una degradación metabólica lenta en el hígado por desaminación oxidativa, dimetilación, hidroxilación aromática y conjugación. Los metabolitos identificados son la p-hidroxi-efedrina, la p-hidroxi-norefedrina, la norefedrina y sus conjugados.

La efedrina y sus metabolitos se excretan por vía renal. La mayor parte se elimina en forma intacta y la velocidad de excreción de la efedrina y sus metabolitos dependen del pH urinario.

La semivida plasmática, dependiente del pH urinario, está comprendida entre 3 horas (pH 5) y 6 horas (pH 6,3). La eliminación aumenta si el pH urinario es ácido.

El aclaramiento renal es de 230 a 660 ml/min.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los diversos estudios existentes de toxicidad aguda, subaguda y crónica de los diferentes principios activos, así como la amplia utilización de este medicamento desde hace muchos años, confieren al preparado un amplio margen de seguridad y eficacia terapéutica.

Aunque no se han descrito efectos teratogénicos en humanos, algunos estudios en animales revelan una posible inducción de malformaciones congénitas y retrasos de osificación con la codeína. Por todo ello, no debe administrarse durante el embarazo a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales. En lo referente a los estudios de mutagenicidad y de carcinogenicidad no se han observado efectos de este tipo con ambos principios activos. Este hecho viene corroborado porque su estructura química no se halla vinculada con la de los productos potencialmente cancerígenos.

En el caso de la efedrina, las observaciones clínicas más comunes son hiperactividad y excitabilidad. En estudios de 13 semanas se observó en ratas y ratones de ambos sexos una reducción en el peso corporal. El

potencial reproductivo y teratogénico de la efedrina no se ha estudiado de una manera metódica. La efedrina atraviesa la barrera placentaria y también se excreta en leche materna. En un extenso programa de ensayos de toxicidad genética no se han observado indicios de mutagénesis inducida por sulfato de efedrina. Los estudios realizados en roedores durante 2 años han demostrado que el sulfato de efedrina carece de potencial cancerígeno que pueda afectar al ser humano.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Benzoato de sodio (E-211)

Sacarosa

Mentol

Vainillina

Color naranja (compuesto por: amarillo de quinoleína [E-104], colorante rojo Ponceau 4R [E-124], índigo carmín [E-132] y cloruro de sodio)

Citrato de sodio (E-331)

Ácido cítrico anhidro (E-330)

Etanol

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El medicamento se presenta en:

- Frasco de vidrio topacio con un contenido en jarabe de 125 ml con tapón a prueba de niños.
- Frascos de polietilentereftalato topacio con un contenido en jarabe de 125 ml con tapón a prueba de niños.

Cada envase está provisto de una cucharilla dosificadora.

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

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

Septiembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025