

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Histaverin 2 mg/ml jarabe

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de jarabe contiene 2 mg de fosfato de codeína sesquihidrato (como fosfato de codeína hemihidrato).

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de jarabe contiene 0,2 mg de verde menta (contiene tartrazina E-102), 0,081 ml de alcohol etílico (etanol), 1,5 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y 0,6 g de sacarosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe.

Solución límpida de color verde y sabor a menta.

### 4. DATOS CLINICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la tos improductiva en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

#### 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 dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias. No debe administrarse más de 3 días de tratamiento sin consultar al médico de nuevo.

##### *Adultos*

De 10 - 20 mg de codeína equivalentes a 5 - 10 ml (1-2 cucharaditas) de jarabe, a intervalos no inferiores a 6 horas.

##### *Población pediátrica*

- Niños menores de 12 años de edad:

La codeína está contraindicada en niños menores de 12 años de edad (ver sección 4.3).

- Adolescentes de 12 a 18 años de edad:

De 10 - 20 mg de codeína equivalentes a 5 - 10 ml (1-2 cucharaditas) de jarabe, a intervalos no inferiores a 6 horas.

No se recomienda el uso de codeína 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 secciones 4.4. y 5.2).

#### Forma de administración

Vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños menores de 12 años debido a un riesgo mayor de sufrir reacciones adversas graves con riesgo para la vida. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, ataques agudos de asma y depresión respiratoria de cualquier grado.
- Pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.
- 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.
- Pacientes con íleo paralítico o en riesgo.
- Mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La codeína debe administrarse con precaución en determinados pacientes, como los que presenten deterioro de la función cardíaca, hepática o renal, así como en casos de hipertrofia prostática, estenosis uretral, insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar y enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria.

Las personas de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento, especialmente a la depresión respiratoria; además, son también más propensos a padecer hipertrofia, obstrucción prostática y disfunción renal relacionada con la edad y tienen más probabilidades de efectos adversos por la retención urinaria inducida por los opiáceos. Al metabolizar o eliminar este medicamento más despacio que los adultos jóvenes, pueden ser necesarias dosis menores o intervalos de dosificación más largos.

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada, la codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pudiendo aumentar el efecto depresor respiratorio. Al igual que otros narcóticos, provoca reacciones adversas que pueden enmascarar la evolución clínica de pacientes con traumatismos craneoencefálicos.

La administración de codeína puede dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de pacientes con procesos abdominales agudos. Al igual que otros opiáceos, la codeína puede inhibir el peristaltismo emporando el estreñimiento en pacientes con estreñimiento crónico.

Con la administración repetida de este medicamento puede aparecer dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del medicamento. La administración debe suspenderse gradualmente tras tratamientos prolongados.

#### 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 este 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 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:

<b>Población</b>	<b>Prevalencia %</b>
Africanos / Etiópes	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%

#### Niños con función respiratoria alterada:

No se recomienda el uso de codeína en niños 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.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene un colorante con tartrazina (E-102). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene 8,08% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 653 mg por dosis de 10 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

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

Este medicamento contiene sacarosa. 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 6 gramos de sacarosa por dosis de 10 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

#### Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene codeína, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

### **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración de codeína junto con otros analgésicos narcóticos, antipsicóticos, ansiolíticos y otros depresores del SNC (incluido el alcohol/etanol) puede provocar depresión aditiva del SNC.

La codeína interacciona con buprenorfina, agonista parcial, y naltrexona, antagonista, precipitando o retrasando los efectos de la codeína.

Los efectos depresores respiratorios de los bloqueantes neuromusculares pueden ser aditivos a los efectos depresores respiratorios centrales de la codeína.

La administración simultánea de codeína e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos puede potenciar los efectos de la codeína o de los antidepresivos.

La administración simultánea de codeína e hidroxizina puede provocar aumento de la analgesia y sedación.

Algunas fenotiazinas aumentan la analgesia inducida por codeína, mientras que otras la disminuyen.

El uso simultáneo con antidiarreicos antiperistálticos puede producir un aumento del riesgo de estreñimiento intenso así como de depresión del SNC.

La administración simultánea de codeína y anticolinérgicos puede provocar íleo paralítico y/o retención urinaria y aumentar el riesgo de estreñimiento intenso.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se recomienda el uso de codeína durante los tres primeros meses de embarazo. La codeína atraviesa la barrera placentaria, por lo cual, se debe evaluar la relación riesgo-beneficio antes de su administración a mujeres embarazadas. El uso de codeína sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

El uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, lo que ocasiona síntomas de abstinencia en el neonato.

La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cercana al parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal.

No se aconseja su uso durante el parto si se espera un niño prematuro, asimismo se recomienda la observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitar naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto.

### Lactancia

La codeína está contraindicada en mujeres durante la lactancia (ver sección 4.3).

A dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo pueden estar presentes 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 de metabolito activo, morfina, y en muy raras ocasiones esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

### **4.7. Efecto 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.

El alcohol puede potenciar este efecto, por lo que no se tomarán bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con la codeína administrada a dosis terapéuticas se presentan a continuación por clase de órganos del sistema MedDRA. En todos los casos la frecuencia se define como no conocida al no poder estimarse a partir de los datos disponibles.

#### *Trastornos del sistema nervioso:*

- Mareos y somnolencia.
- Convulsiones.

#### *Trastornos gastrointestinales:*

- Estreñimiento, náuseas y vómitos.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

- Prurito.

#### *Trastornos del sistema inmunológico:*

- Erupciones cutáneas en pacientes alérgicos.

#### *Trastornos psiquiátricos:*

- Confusión mental, euforia y disforia.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

- Depresión respiratoria.

#### 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**

La ingestión de dosis muy elevadas puede producir excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos, somnolencia que progresa a estupor o coma, cefalea, miosis, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de la boca, reacciones de hipersensibilidad, piel fría y viscosa, taquicardia, convulsiones, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos y depresión respiratoria. En la intoxicación grave puede aparecer apnea, colapso circulatorio, parada cardíaca y muerte.

En caso de sobredosis se realizará un tratamiento sintomático: restablecer un intercambio respiratorio adecuado mediante una vía aérea permeable y ventilación asistida; la aspiración y lavado gástrico se realizarán si se cree necesario, ya que pueden ser útiles para eliminar el fármaco no absorbido. Deben ser seguidos de la administración de carbón activado por vía oral y la alcalinización de la orina, preferentemente con bicarbonato sódico, y normalizar la kalemia.

El antagonista opiáceo clorhidrato de naloxona es antídoto contra la depresión respiratoria y debe administrarse por vía intravenosa a dosis apropiadas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Supresores de la tos, excluyendo combinaciones con expectorantes. Alcaloides del opio y derivados, código ATC: R05DA04.

La codeína actúa a nivel central produciendo la depresión del centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicininas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### Absorción

Tras su administración oral se absorbe bien y rápidamente en el intestino. Los efectos comienzan a los 10-30 minutos, son máximos a las 1-2 horas, y se pueden prolongar hasta las 4-6 horas.

##### Distribución

La codeína cruza la barrera hematoencefálica y se encuentra en los tejidos fetales y en la leche materna. Su unión a proteínas plasmáticas es muy baja y no se acumula en los tejidos corporales. La vida media plasmática es de 2,5-4 horas.

##### Biotransformación

Se metaboliza en el hígado principalmente mediante conjugación con glucorónico y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. A través de reacciones de O-desmetilación que son minoritarias se transforma en morfina. Este paso metabólico es catalizado por el enzima CYP2D6.

### Eliminación

Se elimina principalmente vía renal y el 90% de la dosis se excreta las 24 h posteriores a su administración en un 5-15% de forma inalterada. Los principales metabolitos son la norcodeína, morfina y conjugados. Pequeñas cantidades de codeína y sus metabolitos se eliminan por las heces. También se excreta por la leche materna.

### Metabolizadores CYP2D6 lentos y ultra-rápidos

La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación a la codeína-6-glucurónido, pero a través de vías metabólicas alternativas se produce O-desmetilación a morfina y N-desmetilación a norcodeína. Después de la acción de ambas enzimas O-y N- desmetilación da lugar a normorfina. La morfina y norcodeína son transformadas en glucuro-conjugados. Codeína y sus metabolitos se excretan sin cambios principalmente por el tracto urinario en 48 horas ( $84,4 \pm 15,9\%$ ). La O-desmetilación de la codeína a morfina es catalizada por el isoenzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6), caracterizada por su polimorfismo genético, que puede afectar a la eficacia y la toxicidad de la codeína. Los polimorfismos genéticos de CYP2D6 derivan en los fenotipos ultra-rápidos, normal/extensivo y metabolizadores lentos. Los metabolizadores ultra-rápidos tienen uno o más duplicados de sus genes codificadores CYP2D6 y por lo tanto, presentan la actividad de CYP2D6 notablemente incrementada. Estos individuos generan concentraciones plasmáticas elevadas de morfina y, consiguientemente, un mayor riesgo de efectos secundarios relacionados con la morfina (ver también secciones 4.4 y 4.6). Esto es aún más importante si el paciente tiene insuficiencia renal, que puede conducir a mayores concentraciones del metabolito activo morfina-6-glucurónido. La composición genética de CYP2D6 se puede determinar mediante genotipado. La presencia de metabolizadores ultra-rápidos varía entre los diferentes grupos étnicos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios en animales han demostrado que la codeína en dosis única de 100 mg/kg produce retraso de la osificación en ratones y aumento de las resorciones en dosis de 120 mg/kg en ratas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Citrato de sodio (E-331), mentol, sacarosa, parahidroxibenzoato de metilo (E-218), ácido cítrico monohidrato, verde menta (contiene tartrazina E-102), aroma de menta, alcohol etílico (etanol) y agua.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

El jarabe se presenta en un envase de PET de color topacio, con 250 ó 100 ml de jarabe, provisto de un cierre a prueba de niños de color blanco.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

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**

Laboratorio Estedi, S.L.  
Montseny, 41  
08012 Barcelona (España)

### **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

24797

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

22 de noviembre de 1955

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)