

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tosidrin 10 mg/ml gotas orales en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml (equivalente a 33 gotas) de solución contiene 10 mg de bitartrato de dihidrocodeína.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml (equivalente a 33 gotas) de solución contiene 0,050 ml de etanol 96° y 63 mg de glicerol (E422).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución.

Solución de color pardo y olor a frambuesa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tosidrin está indicado en el tratamiento sintomático de la tos improductiva.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

El médico determinará la duración del tratamiento dependiendo de la evolución de la enfermedad. El tratamiento con este medicamento se prolongará durante el menor tiempo posible. El tratamiento no debe prolongarse más de 3 días sin consultar de nuevo con el médico (ver sección 4.4).

Siempre que no se prescriba otra cosa, se recomienda el siguiente régimen de dosificación dependiendo de la intensidad de los síntomas:

##### **Adultos y adolescentes mayores de 12 años**

- De 20 a 30 gotas (0,6 – 0,9 ml), con un máximo de 4 tomas al día. No superar la dosis máxima de 30 mg de dihidrocodeína al día, que corresponde a 100 gotas al día de este medicamento.

##### **Población pediátrica**

- Esta contraindicado en niños menores de 2 años (ver sección 4.3).
- Niños de 2 – 5 años: 1 gota (0,03 ml) por año de edad, con un máximo de 4 tomas al día. No superar la dosis máxima de 7,5 mg de dihidrocodeína al día, que corresponde a 25 gotas (0,75 ml) de este medicamento.
- Niños de 6 - 12 años: 1-2 gotas (0,03 ml - 0,06 ml) por año de edad, con un máximo de 4 tomas al día. No superar la dosis máxima de 15 mg de dihidrocodeína al día, que corresponde a 50 gotas (1,5 ml) de este medicamento.

##### **Poblaciones especiales:**

###### *- Insuficiencia hepática:*

Se recomienda adoptar precauciones y reducir la dosis o prolongar el intervalo de dosificación si fuera necesario. Ver secciones 4.4 y 5.2.

###### *- Insuficiencia renal*

Puede ser necesario reducir la dosis o prolongar el intervalo de dosificación. Ver secciones 4.4 y 5.2.

###### *- 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**

Administrar por vía oral, puede tomarse directamente o bien diluido en un poco de agua.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Niños menores de 2 años de edad.
- Reducción de la función respiratoria (asma bronquial, enfisema pulmonar, insuficiencia respiratoria o depresión respiratoria).
- Estados convulsivos.
- Coma.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6.).
- Lactancia (ver sección 4.6.).

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

No se recomienda el uso de este medicamento en casos de trastornos de la consciencia o estados de presión intracraneal alta.

No se recomienda el uso de este medicamento en los cuatro primeros meses del embarazo (ver sección 4.6.).

No se recomienda el uso de este medicamento en casos en los que se quiera evitar la inhibición del peristaltismo como el estreñimiento crónico, distensión abdominal, etc.

No se recomienda el uso de este medicamento en diarrea asociada a colitis pseudomembranosa, causada por antibióticos de amplio espectro, ni en diarrea causada por intoxicación hasta que se haya eliminado el material tóxico del tracto gastrointestinal.

No se recomienda el uso de este medicamento en caso de dependencia a opiáceos. Se debe tener precaución en pacientes con un historial previo de drogodependencia.

Debe administrarse con precaución en pacientes que presentan deterioro de la función cardíaca, hepática o renal (ver sección 4.2), así como en hipotiroidismo, hipertrofia prostática, colitis ulcerativa crónica, afecciones de la vesícula biliar, esclerosis múltiple y enfermedades que cursen con la disminución de la capacidad respiratoria.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento, especialmente a la depresión respiratoria. 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. Además, por metabolizar o eliminar este medicamento más despacio que los adultos jóvenes, pueden ser necesarias dosis menores o intervalos de dosificación más largos (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se recomienda la administración prolongada de este medicamento para el tratamiento sintomático de la tos irritativa. En caso de uso prolongado de dihidrocodeína se desarrolla dependencia física y también aparece tolerancia cruzada a otros opiáceos.

Se debe consultar al médico si la tos persiste durante más de tres días.

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de opiáceos como positivo.

### **Metabolismo por el citocromo CYP2D6**

Dihidrocodeína es un análogo semisintético de codeína. Hay similitudes entre el metabolismo de codeína y dihidrocodeína en la formación de metabolitos (o-desmetilados) catalizados por CYP2D6. Existen diferencias genéticas en la expresión de la enzima CYP2D6. En el caso de la codeína, estas diferencias, dan como resultado un riesgo de falta de eficacia en metabolizadores lentos y un riesgo de toxicidad por opiáceos en pacientes que son metabolizadores ultra rápidos. Para dihidrocodeína, las implicaciones clínicas del polimorfismo genético de CYP2D6, no han sido suficientemente esclarecidas (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica

Dado que la administración de este medicamento está contraindicada en caso de asma bronquial, debe tenerse en cuenta que la tos crónica en niños puede constituir con frecuencia un síntoma temprano de asma bronquial.

#### Advertencias sobre excipientes:

- Este medicamento contiene 5% v/v de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 40,2 mg/ml.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración simultánea de dihidrocodeína con antidepresivos del tipo inhibidores de la MAO, o en el plazo de 14 días tras la finalización del tratamiento con dichos antidepresivos, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central, así como excitabilidad, fiebre elevada, y trastornos de las funciones respiratorias y circulatorias. En consecuencia, se recomienda la máxima precaución y empezar con pequeñas dosis de este medicamento.

La administración de dihidrocodeína junto con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede potenciar la acción sedante y depresiva de la respiración.

En combinación con alcohol, este medicamento reduce la capacidad psicomotriz con mayor intensidad que los componentes individuales.

La depresión respiratoria inducida por este medicamento puede ser potenciada por los antidepresivos tricíclicos (p.ej., imipramina, opipramol, amitriptilina).

Los antihistamínicos de primera generación (clorfenamina y hidroxizina) y de segunda generación (cetirizina y ebastina) y los antagonistas del calcio (nifedipina y verapamil) pueden potenciar el efecto de dihidrocodeína.

La administración simultánea con metisergida puede reducir la actividad de dihidrocodeína.

La administración de dihidrocodeína junto con agonistas y/o antagonistas (buprenorfina, naltrexona, nalbufina, pentazocina) opiáceos pueden precipitar o retrasar los efectos de este medicamento. La naloxona puede antagonizar la actividad de la dihidrocodeína (ver sección 4.9).

Cimetidina y otros fármacos (p.ej., quinidina, fluoxetina) que influyen en el metabolismo hepático, pueden potenciar el efecto de este medicamento.

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

#### Embarazo

Este medicamento no se debe administrar cuando se acerca la fecha del parto ni en caso de riesgo de aborto ya que la dihidrocodeína y sus sales atraviesan la membrana placentaria y pueden provocar depresión respiratoria en el recién nacido (ver sección 4.3). Además, el uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, lo que ocasiona síndrome de abstinencia en el neonato.

La experiencia del uso de este medicamento en humanos es limitada y no se puede descartar un leve efecto teratogénico de este medicamento. En humanos se ha establecido una relación significativa entre el

tratamiento de codeína en los primeros cuatro meses del embarazo y deformidades del tracto respiratorio. En consecuencia, en caso de tratamiento con este medicamento durante el embarazo, especialmente en los estados iniciales de la gestación, es precisa una evaluación estricta de los riesgos y los beneficios del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Lactancia

No se debe utilizar dihidrocodeína durante la lactancia (ver sección 4.3). La dihidrocodeína se excreta en leche materna (ver sección 5.2), de modo que los lactantes amamantados sufren los efectos de la dihidrocodeína. Existe el riesgo de que el niño sufra reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultra rápida de sustratos de la enzima CYP2D6 del citocromo P450.

En caso de que fuera imprescindible el tratamiento con este medicamento durante la lactancia, se debe interrumpir la lactancia materna.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La dihidrocodeína puede disminuir 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. Este efecto se intensifica con la acción del alcohol o de medicamentos que a su vez puedan perjudicar la capacidad de reacción. Ver sección 4.5.

### **4.8 Reacciones adversas**

Las condiciones que favorecen la aparición de dichos efectos adversos son, fundamentalmente, dosis elevadas y tratamiento prolongado.

Las posibles reacciones adversas relacionadas de la dihidrocodeína a dosis terapéuticas se indican a continuación de acuerdo al sistema de clasificación de órganos. La frecuencia se define como no conocida al no poder estimarse a partir de los datos disponibles.

#### Trastornos del sistema nervioso central

- Mareos y somnolencia
- Convulsiones

#### Trastornos gastrointestinales

- Estreñimiento, náuseas y vómitos

#### Trastornos de la piel y 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 a dosis elevadas

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

La ingestión de dosis elevadas puede producir excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos, somnolencia, arreflexia, que progresa a estupor o coma, cefalea, miosis, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de 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.

### Tratamiento

Se realizará un tratamiento sintomático. Puede considerarse la aspiración y lavado gástrico para eliminar el medicamento no absorbido, seguidos de la administración de carbón activo por vía oral. En caso de depresión respiratoria se administrará naloxona.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides, alcaloides naturales del opio; código ATC: N02AA08.

El bitartrato de dihidrocodeína, principio activo de este medicamento, tiene una actividad antitusígena central que actúa selectivamente sobre el centro regulador de la tos. Su efecto se mantiene durante 5-6 horas.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La dihidrocodeína se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 y 2 horas después de la administración. Los niveles plasmáticos terapéuticos se mantienen durante 4 a 6 horas.

#### Distribución

La dihidrocodeína se distribuye fácilmente a los diversos tejidos del organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica, así como la barrera placentaria y pasa también a la leche materna.

Prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas y no se acumula en los tejidos corporales. La semivida plasmática es de 2,5 a 4 horas.

#### Metabolismo y Biotransformación

El metabolismo de dihidrocodeína, muestra similitudes importantes con el metabolismo de codeína. Dihidrocodeína es además sustrato de la enzima polimórfica CYP2D6. Esta enzima cataliza la conversión de dihidrocodeína a dihidromorfina por la ruta de O-desmetilación (ver sección 4.4).

Se metaboliza en el hígado, fundamentalmente por O-desmetilación (citocromo CYP2D6) y N-desmetilación (citocromo CYP3A4) y conjugación parcial con ácido glucurónico, obteniéndose como metabolitos dihidromorfina, norhidrocodeína y sus conjugados, entre otros. Existen diferencias genéticas en la expresión de la enzima CYP2D6 que determinan el grado de transformación en dihidromorfina.

#### Eliminación

La dihidrocodeína y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente por vía renal, en su mayoría en forma inactiva. El 90% de la dosis se excreta durante las 24 horas posteriores a la administración. Se elimina en forma libre y metabolizada, los principales metabolitos son su derivado glucurónico-conjugado, norhidrocodeína libre y conjugada y dihidromorfina libre y conjugada. El resto de la dosis se excreta por las heces.

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

No se han realizado estudios sobre la toxicidad crónica y subcrónica.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico y cancerígeno de la dihidrocodeína y de sus sales. Los estudios *in vitro e in vivo* con la sustancia estructuralmente emparentada codeína no revelaron ningún indicio de potencial mutagénico. En los estudios de larga duración con codeína en ratones y ratas no se observaron efectos cancerígenos.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con la dihidrocodeína y sus sales.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

- Etanol 96º,
- Glicerol (E422),
- Sacarina sódica,
- Frambuesa esencia,
- Tomillo extracto fluido,
- Drosera extracto fluido,
- Agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Periodo de validez**

El periodo de validez es de 5 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Frasco de vidrio topacio y tapón cuentagotas con cierre pilferproof.  
Contenido del envase 15 y 30 ml.

### **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 DE APLICACIONES FARMACODINÁMICAS, S.A. - logo FARDI  
Grassot, 16  
08025- Barcelona (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

30982

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

- Fecha primera autorización: 5 de diciembre de 1958
- Fecha última renovación: 30 de junio 2008

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

Noviembre 2015