

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Toseina 2 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

.

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de solución oral contiene 2 mg de codeína fosfato hemihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 2 mg de aspartamo (E-951), 175 mg de sorbitol (E-420) y 0,05 mg de azorrubina (E-122).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución clara de color rojo y olor a frambuesa.

4. DATOS CLÍNICOS

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, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas, pudiéndose reducir la dosificación a medida que vaya desapareciendo la sintomatología (ver sección 4.4.). La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días.

La dosis habitual es:

Adultos:

De 10 a 20 mg de codeína (de 5 a 10 ml) a intervalos de mínimo 6 horas.

Población pediátrica:

- 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 a 20 mg de codeína (de 5 a 10 ml) a intervalos de mínimo 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 sección 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Toseina se administra por vía oral. La solución puede administrarse directamente o bien diluirse la dosis prescrita en agua u otro líquido no alcohólico.

Con el fin de asegurar una dosificación correcta se recomienda realizar la dosificación utilizando el vaso dosificador incluido en la presentación.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, ataques agudos de asma y depresión respiratoria de cualquier grado, por el efecto depresor respiratorio de la codeína.
- Pacientes con fleo paralítico o en riesgo.
- Colitis pseudomembranosa causada por cefalosporinas, lincomicinas o penicilinas o diarreas causadas por microorganismos invasivos como *Escherichia coli*, *Salmonella* o *Shigella* que al inhibir el peristaltismo podría aumentar el tiempo de contacto del germen con la mucosa.
- En niños menores de 12 años debido a un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves con riesgo para la vida.
- En mujeres embarazadas y durante la lactancia (ver sección 4.6).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función cardiaca, hepática o renal, así como en casos de hipotiroidismo, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa crónica, afecciones de la vesícula biliar y enfermedades que cursen con disminución de la capacidad respiratoria.

En caso de trauma craneal y presión intracraneal elevada, codeína puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo pudiendo aumentar el efecto depresor respiratorio. Al igual que otros narcóticos, puede enmascarar el diagnóstico y el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Al igual que otros narcóticos, provoca reacciones adversas que pueden oscurecer la evolución clínica de pacientes con traumatismos craneoencefálicos.

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

Los pacientes de edad avanzada, pueden ser más sensibles a los efectos de este medicamento, especialmente a la depresión respiratoria. Esta población es también más propensa 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. Por metabolizar o eliminar este medicamento más despacio que los adultos jóvenes, pueden ser necesarias dosis menores o intervalos de dosificación más largos.

Con la administración repetida de este fármaco puede aparecer dependencia física y tolerancia. 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 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%

Niños con función respiratoria alterada:

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar alterada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas 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 contiene aspartamo (E-951). Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Las personas afectadas de fenilcetonuria tendrán en cuenta que 5 ml de solución oral de Toseína contienen 5,65 mg de fenilalanina.

- Este medicamento contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

- Este medicamento contiene azorrubina (E-122). Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina (E-122). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de codeína junto con analgésicos narcóticos, antipsicóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y otros depresores del sistema nervioso central puede provocar depresión aditiva del sistema nervioso central.

El alcohol (etanol) puede potenciar el efecto depresor sobre el sistema nervioso central de la codeína, por lo que se debe evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento (ver sección 4.7).

El uso de codeína junto con un agonista parcial (buprenorfina) o antagonista (naltrexona) pueden precipitar o retrasar 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 y anticolinérgicos puede provocar íleo paralítico y/o retención urinaria por aumentar el riesgo de estreñimiento intenso.

La administración simultánea de codeína e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) 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 sistema nervioso central.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La codeína no se utilizará durante el embarazo (ver sección 4.3).

La codeína atraviesa la barrera placentaria. El 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

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

A las 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 opiode en el bebé, que pueden ser mortales.

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.

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

4.8 Reacciones adversas

A continuación se incluye un listado de las reacciones adversas con codeína, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos. 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 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, Website: 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 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 general, se realizará un tratamiento sintomático:

Restablecer un intercambio respiratorio adecuado mediante una vía aérea permeable y ventilación asistida.

La aspiración y lavado gástrico, se harán si se cree necesario, ya que pueden ser útiles para eliminar el fármaco no absorbido. Deben ser seguidos de la administración de carbón activado.

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 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La codeína y sus sales se absorben en el tracto gastrointestinal. Tras su absorción, la codeína alcanza sus máximos niveles entre 1 y 2 horas aproximadamente después de la administración, los cuales se mantienen y persisten de 4 a 6 horas.

Distribución

La codeína cruza la barrera hematoencefálica y se encuentra en los tejidos fetales y en la leche materna. No se une, prácticamente, a las proteínas plasmáticas y no se acumula en los tejidos corporales. La vida media plasmática es de 2,5 a 4 horas.

Metabolismo o Biotransformación

La codeína se metaboliza principalmente por glucuronidación en el hígado y se elimina por la orina, en su mayoría en forma inactiva. A través de una vía metabólica menor la codeína por O-desmetilación se transforma en morfina. Este paso metabólico es catalizado por el enzima CYP2D6

Eliminación

La eliminación de la codeína es pues, principalmente, por vía renal y el 90% de la dosis oral se excreta durante las 24 horas posteriores a la administración. Los productos excretados por la orina consisten en codeína libre y en su derivado glucurónido-conjugado (alrededor del 70%), norcodeína libre y conjugada (alrededor del 10%), morfina libre y conjugada (alrededor del 10%), normorfina (4%) e hidrocodona (1%). El resto de la dosis se excreta por las heces.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales: *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 ambos 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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Benzoato sódico (E-211), Ácido cítrico monohidratado, Hidroxietilcelulosa, Sacarina sódica, Aspartamo, Sorbitol, Aroma de contramaro, Esencia de frambuesa, Azorrubina (E-122).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad de 100 ml y 250 ml con tapón a prueba de niños y vasito dosificador.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ITALFARMACO S.A.
C/San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madrid).
Teléfono: 916572323

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 32357

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

Fecha de la primera autorización: Julio de 1959
Fecha de la última renovación: Octubre de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2015