

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTERTOS 15 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Dextrometorfano hidrobromuro..... 15 mg
(Equivalente a 10,993 mg de dextrometorfano)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido redondo, de color blanco, bicóncavo, ranurado por una cara.
La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático de la tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa) en 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 comprimido (15 mg) cada 4 horas o 2 comprimidos (30 mg) cada 6-8 horas. Máximo 120 mg/día (8 comprimidos).

Forma de administración:

Vía oral.

Ingerir los comprimidos con la ayuda de un poco de agua. No tomar con zumo de pomelo o naranja amarga ni con bebidas alcohólicas (Ver sección 4.5).

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 piel o dolor de cabeza persistente, se deberá evaluar la situación clínica.

Población pediátrica

INTERTOS 15 mg comprimidos no está recomendado para el uso en niños menores de 12 años debido a que el comprimido no permite administrar las dosis correspondientes a esa población (ver sección 5.1).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al dextrometorfano o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- Tos asmática

- Tos productiva
- Insuficiencia respiratoria o neumonía
- Tratamiento, concomitante o en las dos semanas precedentes, con:
 - Antidepresivos inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO)
 - Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS)
 - Bupropión
 - Linezolid
 - Procarbazina
 - Selegilina(Ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- 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 puede alterarse el metabolismo del dextrometorfano, esto se deberá tener en cuenta a la hora de establecer la pauta posológica de estos pacientes.
- No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.
- La tos crónica puede ser un síntoma temprano de asma por lo que este medicamento no está indicado en caso de tos crónica, especialmente en niños.
- 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.
- 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 prolongado puede provocar tolerancia y dependencia mental y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia solo se les administrará este principio activo bajo estricto control médico y por períodos cortos de tiempo.
- 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 ya que se pueden ocasionar efectos adversos graves (ver Sección 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 metabolizadores lentos de CYP2D6. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6 (ver también la 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 monoamino-oxidasa [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 la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con INTERTOS 15 mg comprimidos.

Población pediátrica:

Este medicamento no se puede administrar a niños menores de 12 años debido a que el comprimido no permite administrar las dosis correspondientes a esa población (ver sección 5.1).

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 dosis.

- Antidepresivos inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), como **moclobemida y tranilcipromina, 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 monoamino-oxidasa (MAO) como **procarbazona y selegilina, así como el antibacteriano linezolid**: se han producido reacciones adversas graves, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con náusea, coma, hipotensión, temblor de piernas, espasmos musculares, hiperpirexia, 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 y 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.

- **Inhibidores de 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 tioridazina 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 amarga**, 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 de 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, fatiga (cansancio), distonía (contracciones musculares involuntarias), que habrá que tener en cuenta en caso de conducir y utilizar 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: Se ha notificado que en algunos casos se ha producido somnolencia, mareo, fatiga, distonía y más raramente confusión mental y dolor de cabeza
- Trastornos gastrointestinales: Se ha notificado que en algunos casos se ha producido estreñimiento, náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales como dolor de estómago.
- 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 Sobredosis)

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria, prurito, eritema, dermatitis alérgica.

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

En general, los signos de sobredosis se manifiestan con confusión, excitabilidad, inquietud, nerviosismo o irritabilidad.

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.

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.**

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 consciencia.

Síntomas de abstinencia:

Ensayos clínicos confirman 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.

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 de la sobredosis:

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, excluidos combinaciones con expectorantes, alcaloides del opio y derivados: dextrometorfano.

Código ATC: R05DA 09.

El dextrometorfano es el isómero dextro del levorfanol, un análogo de codeína. Actúa a nivel central, produciendo la depresión del centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicinas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control. Se desconoce cómo ejerce dicho efecto. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero al contrario que ésta, carece de efectos narcóticos (sedantes) ni analgésicos significativos, no produce depresión respiratoria ni efecto adictivo en las dosis usuales como antitusígeno.

No se han realizado estudios apropiados sobre la relación de la edad y los efectos del dextrometorfano en población pediátrica. Sin embargo, no se han demostrado problemas específicos en los niños, hasta la actualidad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzándose la $C_{máx}$ 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 en 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

morfínicos desmetilados, el dextrorfano (también conocido como 3-hidroxi-N-metilmorfino), el 3-hidroxi morfino y el 3-metoximorfino, han sido identificados como productos conjugados en la orina.

El dextrorfano, que también tiene acción antitusiva, es el metabolito principal. En algunos individuos, el metabolismo transcurre más lentamente y el dextromorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

Eliminación:

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

Farmacocinética en situaciones especiales:

Metabolizadores lentos: alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica los enzimas que metabolizan el dextromorfano, 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 hacen 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.

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

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

Además, el metabolito activo del dextromorfano, el dextrorfano, 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

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blísteres de aluminio PVC y PVDC. Se presentan en envases de 20 comprimidos.

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 las normativas local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INTERPHARMA, S.A.
C/ Santa Rosa 6
08921 Santa Coloma de Gramenet (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

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>)