

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**Bisoltus 2 mg/ml solución oral**

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 2 mg de codeína hidrocloreto.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 170 mg de glicerol (E-422), 500 mg de sorbitol (E-420), 0,015 mg de amaranto (E-123) y 0,099% v/v de etanol (0,786 mg/ml).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución clara de color rosado, aromática.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2 Posología y forma de administración

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.

Posología

La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. No debe administrarse más de 3 días de tratamiento sin consultar al médico de nuevo.

*Adultos y adolescentes mayores de 12 años:*

De 10 a 20 mg de codeína (5-10 ml respectivamente), 4 veces al día.

*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).

Niños de 12 a 18 años de edad:

No se recomienda el uso de codeína en niños 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.

## Forma de administración

Vía oral

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión respiratoria y ataques agudos de asma.
- En niños menores de 12 años debido a un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves con riesgo para la vida.
- 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.
- Riesgo de íleo paralítico de etiología conocida o desconocida.
- Pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/ adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido al incremento de riesgo de presentar reacciones adversas graves.
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.
- En mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).

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

- 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.
- Debe administrarse con precaución en determinados pacientes, como los que presentan deterioro de la función cardíaca, hepática o renal, así como en los 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.
- La administración de codeína puede dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de pacientes con procesos abdominales agudos.
- 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 oscurecer la evolución clínica de pacientes con traumatismo craneoencefálicos.
- Usar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.
- La codeína se metaboliza parcialmente a través del isoenzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Si un paciente es un metabolizador ultra-rápido existe un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios de la toxicidad por opioides incluso a dosis bajas. Ver sección 5.2.
- La administración repetida de este fármaco puede provocar dependencia física y tolerancia con síntomas de abstinencia consecutivos a la suspensión súbita del fármaco. La administración debe suspenderse gradualmente tras tratamientos prolongados.
- Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de opiáceos como positivo.

### **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 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.

#### **Advertencia sobre excipientes**

Este medicamento contiene *sorbitol*. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Puede producir un efecto laxante leve porque contiene 0,5 g de sorbitol por 1 ml. Valor calórico 2,6 kcal/g sorbitol.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amaranto (E-123). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene 0,099% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 3,93 mg/5 ml de jarabe.

#### **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 SNC puede provocar depresión aditiva del SNC.
- Evitar durante el tratamiento la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol, debido a que puede potenciar el efecto depresor sobre el SNC de la codeína (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.
- La administración simultánea de codeína y anticolinérgicos pueden provocar íleo paralítico y/o retención urinaria y aumentar el riesgo de estreñimiento intenso.

- La administración simultánea de codeína e inhibidores de la 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 SNC.

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

##### Embarazo

No se recomienda el uso de codeína durante los tres primeros meses de embarazo. El uso de codeína sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. 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 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 del metabolito activo, morfina, y en muy raras ocasiones esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebe, 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 (ver sección 4.5).

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con codeína se presentan a continuación por clase de órgano o sistema:

##### *A dosis terapéuticas*

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.

*A dosis elevadas:*

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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9 Sobredosis**

La ingestión de dosis muy 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, bradicardia, 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: Alcaloides del opio y derivados.

**Código ATC:** R05DA04

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

### **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.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios en animales han demostrado que la codeína en dosis única de 100 mg/kg produce retraso en 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**

Benzoato sódico (E-211), ácido cítrico monohidratado (para ajuste de pH), hidróxido sódico (para ajuste de pH), Pharmaroma SA 437-01 (saborizante que contiene una pequeña cantidad de etanol y propilenglicol) , amaranto (E-123), glicerol (E-422), sorbitol (E-420), povidona y 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**

Envases conteniendo 200 ml y 250 ml de solución.

Frasco de vidrio incoloro de clase hidrolítica III, con tapón de plástico con sistema de seguridad para niños y vasito dosificador graduado.

## **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**

Sanofi - aventis, S.A.

C/ Josep Pla, 2

08019 - Barcelona

España

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

52.977

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

Fecha de la primera autorización: Abril de 1975

Fecha de la última renovación: Enero de 2009

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

Julio 2015