

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Minustosan 1,5 mg/ml jarabe EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 1,5 mg de dextrometorfano hidrobromuro.

Excipientes con efecto conocido: cada ml contiene sacarosa 325 mg, sorbitol líquido 65 mg, glucosa líquida 395 mg, etanol 50,28 mg, benzoato de sodio 0,6 mg, propilenglicol 2,65 mg y alcohol bencílico como parte del agente aromatizante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Jarabe.

La solución es un jarabe ligeramente amarillento, transparente, con sabor a melocotón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Minustosan está indicado en adultos y niños de 12 años y mayores, para el alivio de la tos improductiva

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

10 ml de jarabe (15 mg de dextrometorfano) 4 veces al día.

Dosis diaria máxima: 40 ml de jarabe (60 mg de dextrometorfano)

Población pediátrica

Niños de 12 años y mayores: como para adultos.

Niños menores de 12 años: Minustosan no está indicado en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)

Como para adultos.

Insuficiencia hepática/renal

Debido al amplio metabolismo hepático del dextrometorfano, se debe tener precaución en presencia de insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 5.2).

No exceda la dosis indicada.

Forma de administración

Oral.

El tratamiento no debe exceder un período de más de 2-3 semanas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

El dextrometorfano no debe utilizarse en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAO (ver sección 4.5). Existe un riesgo de síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de dextrometorfano e IMAO y el uso concomitante de estos medicamentos puede provocar un aumento de la presión arterial y una crisis hipertensiva (ver sección 4.5).

Pacientes con insuficiencia respiratoria o con riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

En pacientes que toman inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS, ver sección 4.5).

Minustosan está contraindicado para niños menores de 12 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con las siguientes condiciones no deben usar este producto, a menos que lo indique un médico: asma aguda o crónica, tos persistente o crónica como la que ocurre con la bronquitis crónica o enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas.

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.

Este producto no debe tomarse con ningún otro medicamento para la tos y el resfriado que contenga dextrometorfano.

El uso de dextrometorfano con alcohol u otros depresores del SNC puede aumentar los efectos sobre el SNC y causar toxicidad en dosis relativamente más pequeñas. Mientras toman este producto, se debe advertir a los pacientes que eviten las bebidas alcohólicas y que consulten a un profesional de la salud antes de tomar con depresores del sistema nervioso central.

No se han realizado estudios específicos de dextrometorfano en insuficiencia renal o hepática. Debido al amplio metabolismo hepático del dextrometorfano, se debe tener precaución en presencia de insuficiencia hepática.

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).

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 monoaminoxidasa [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 Minustosan.

Este producto debe usarse con precaución en niños con dermatitis atópica debido a la liberación de histamina.

Advertencias sobre excipientes

Minustosan también contiene sacarosa, sorbitol líquido (E 420), glucosa líquida, etanol, sodio, benzoato de sodio (E 211), propilenglicol (E1520) y alcohol bencílico:

Este medicamento contiene 3,25 g de sacarosa por dosis (10 ml). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene 0,65 g de sorbitol por dosis (10 ml). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 3,95 g de glucosa por dosis de 10 ml. lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

Este medicamento contiene 503 mg de alcohol (etanol) en cada 10 ml, que se corresponde con una cantidad de 5,03 % en volumen por dosis. La cantidad en 10 ml de este medicamento es equivalente a menos de 10

ml de cerveza o 4,5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto notable.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 6 mg de benzoato de sodio en cada 10 ml.

Este medicamento contiene 26,52 mg de propilenglicol (E1520) en cada 10 ml.

Este medicamento contiene una cantidad insignificante de alcohol bencílico como parte de los agentes aromatizantes en cada 10 ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Pueden acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El dextrometorfano no debe usarse simultáneamente en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con IMAO ya que existe el riesgo de síndrome serotoninérgico (por ejemplo, hiperpirexia, hipertensión, arritmias, alucinaciones, excitación grave o coma).

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 nivel 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 desarrollo de 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, bupropion, 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 dextrometorfano puede exhibir efectos depresores del SNC aditivos cuando se administra conjuntamente con alcohol, antihistamínicos, psicotrópicos y otras drogas depresoras del SNC.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

El dextrometorfano no debe usarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial del tratamiento para la madre supere el posible riesgo para el desarrollo del feto.

Lactancia

No se sabe si el dextrometorfano o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

El dextrometorfano no debe usarse durante la lactancia a menos que el beneficio potencial del tratamiento para la madre supere el posible riesgo para el desarrollo del lactante.

Fertilidad

No se han notificado efectos del uso de dextrometorfano sobre la fertilidad. La experiencia preclínica es limitada (ver sección 5.3.).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque los datos generales no apoyan que el dextrometorfano afecte la conducción, debido a su potencial de somnolencia y mareos, se debe tener precaución al conducir un vehículo de motor o al operar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) identificadas durante los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización con dextrometorfano se incluyen en la tabla a continuación por el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC).

Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), No conocida (no es posible realizar ninguna estimación a partir de los datos disponibles).

Las RAM se presentan por categoría de frecuencia basada en 1) incidencia en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos adecuadamente diseñados, si están disponibles, o 2) cuando no se puede estimar la incidencia, la categoría de frecuencia aparece como "no conocida".

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida	Angioedema
	no conocida	Prurito
	no conocida	Erupción
	no conocida	Urticaria
Trastornos psiquiátricos	Raro	Estado de confusión

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa al Medicamento
	no conocida no conocida	Insomnio Agitación
Trastornos del sistema nervioso	no conocida no conocida no conocida no conocida	Convulsión Mareo Hiperactividad psicomotora Somnolencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raro Raro no conocida	Broncoconstricción Disnea Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida	Dolor abdominal Diarrea Trastornos gastrointestinales Náuseas Vómitos

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

Signos y síntomas

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

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de apoyo. Puede resultar práctico el lavado gástrico. La naloxona se ha utilizado con éxito para revertir los efectos opioides centrales o periféricos del dextrometorfano en niños (0,01 mg/kg de peso corporal).

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 benzodiazepinas para las convulsiones y benzodiazepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados para la tos y para el resfriado, supresores de la tos, excluyendo combinaciones con expectorantes, alcaloides del opio y derivados, código ATC: R05DA09.

El dextrometorfano es el isómero dextrógiro del 3-methoxy-N-methylmorphinan. Es un derivado sintético de la morfina que, en contraste con su isómero levógiro, no tiene propiedades analgésicas, depresoras respiratorias o de dependencia física significativas a las dosis recomendadas.

El dextrometorfano es un fármaco antitusivo no opioide. Ejerce su actividad antitusiva al actuar sobre el centro de la tos en el bulbo raquídeo, elevando el umbral para el reflejo de la tos. El inicio de los efectos antitusivos se realiza dentro de 15 a 30 minutos de la administración oral, con una duración de aproximadamente 3 a 6 horas.

El principal metabolito del dextrometorfano, el dextrorfano, se une con alta afinidad a los receptores σ para producir su actividad antitusiva sin exhibir los efectos opiáceos clásicos que se producen al unirse a los receptores μ y δ . El dextrorfano también exhibe actividad de unión en los receptores serotoninérgicos y se demostró que mejora la actividad de la serotonina al inhibir su recaptación. En dosis mayores que las terapéuticas, el dextrorfano también es un antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El dextrometorfano se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas en aproximadamente 2 a 2,5 horas. Los bajos niveles plasmáticos de dextrometorfano sugieren una baja biodisponibilidad oral secundaria a un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. Los efectos clínicos máximos ocurren de 5 a 6 horas después de la ingestión de dextrometorfano.

Distribución

El dextrometorfano se distribuye ampliamente en el cuerpo humano.

El dextrometorfano y su metabolito activo, el dextrorfano, se absorben activamente y se concentran en el tejido cerebral. No se sabe si el dextrometorfano o el dextrorfano se excretan en la leche materna o atraviesan la placenta.

Biotransformación

El dextrometorfano sufre un rápido y extenso metabolismo de primer paso en el hígado después de la administración oral. La O-desmetilación (CYP2D6) está controlada genéticamente y es el principal factor de la farmacocinética del dextrometorfano en humanos voluntarios.

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-metilmorfano), el 3-hidroximorfino 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 dextrometorfano inalterado predomina en la sangre y la orina.

Eliminación

El dextrometorfano se excreta principalmente a través del riñón en forma inalterada y su metabolito activo, el dextrorfano. El dextrorfano y el 3-hidroximorfino se metabolizan aún más por glucuronidación y se eliminan a través de los riñones.

La semivida de eliminación del compuesto padre es de entre 1,4 a 3,9 horas; del dextrorfano es entre 3,4 y 5,6 horas. La semivida del dextrometorfano en metabolizadores lentos es extremadamente prolongada, en el rango de 45 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

Los estudios de toxicidad oral aguda realizados con Dextrometorfano proporcionan los siguientes valores de DL50 (mg/kg): 210 en ratón y 116 en rata. La toxicidad subcutánea aguda con Dextrometorfano proporciona el siguiente valor de DL50 (mg/kg): 112 en ratón.

La toxicidad intravenosa aguda con Dextrometorfano proporciona el siguiente valor de DL50 (mg/kg): 16,3 en rata.

Estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas durante 13 semanas a dosis de hasta 100 mg/kg, 27 semanas a 10 mg/kg, y de 14 semanas en perros por sonda oral a dosis hasta 4 mg/kg en cinco días por semana. El único efecto registrado fue una disminución en el aumento de peso corporal en el estudio de 13 semanas en ratas con la dosis más alta.

Toxicología genética

El dextrometorfano hidrobromuro fue negativo en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames). Se informa que el dextrometorfano a 39 mg/kg es negativo en la prueba de micronúcleos y en el ensayo cometa en ratones *in vivo*. Se informó que el dextrometorfano era negativo en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* probado hasta 200 microgramos (μg)/ml.

Carcinogenicidad

No hay informes conocidos de estudios de carcinogenicidad en animales para el dextrometorfano. No hay evidencia de riesgo carcinogénico para los humanos. El peso total de la evidencia para el dextrometorfano y sus análogos estructurales, apoyan la conclusión de que esta clase de productos químicos basados en fenantreno y, en particular, el dextrometorfano, no son genotóxicos *in vitro* o *in vivo*, y no representan un riesgo carcinogénico para los pacientes.

Teratogenicidad

No hubo asociación entre dextrometorfano y malformaciones, el dextrometorfano generalmente se considera seguro de usar durante el embarazo.

Fertilidad

El apareamiento, la gestación, la fertilidad, el parto y la lactancia se estudiaron en ratas a dosis hasta 50 mg/kg y no se encontraron efectos adversos. No hay evidencia de un riesgo de deterioro de la fertilidad para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Sacarina Sódica
- Benzoato de sodio (E 211)
- Sacarosa
- glucosa líquida (atomizada)
- Sorbitol líquido (E420) (no cristalizante)
- Glicerol (E 422)
- Etanol anhidro
- Levomentol
- Ácido cítrico
- Sabor a caramelo (contiene propilenglicol (E 1520), alcohol bencílico)
- Sabor a melocotón (contiene propilenglicol (E 1520), citrato de sodio, alcohol bencílico, limoneno)
- Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

Después de la primera apertura: 18 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio marrón de 150 ml o 200 ml Tipo III (Ph.Eur) cerrados con una de las siguientes tapas:

- Tapa de aluminio. Como parte del envase se proporciona una cuchara dosificadora de plástico con graduaciones de 2,5 ml y 5 ml.
- Tapa de plástico a prueba de manipulaciones. Como parte del envase se proporciona un vaso dosificador de plástico con graduación de 5 ml, 10 ml, 15 ml y 20 ml.
- Tapa de plástico a prueba de niños. Como parte del envase se proporciona un vaso dosificador de plástico con graduación de 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 7,5 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 11 ml, 12 ml, 12,5 ml y 15 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales.

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

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street,

3011 Limassol

Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2019

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