

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

cinfatós noche 1,33 mg/ml + 2 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución contiene 1,33 mg de dextrometorfano hidrobromuro y 2 mg difenhidramina hidrocloreuro.

Dextrometorfano hidrobromuro	1,33 mg
Difenhidramina hidrocloreuro	2 mg

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada mililitro de solución contiene 160 mg de sorbitol líquido no cristalizante (E-420) que equivalen a 112 mg de sorbitol.

Cada mililitro contiene 0,60 mg de benzoato sódico (E-211).

Cada mililitro contiene 225 mg de maltitol (E-965).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral transparente e incolora con aroma de naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio de la tos improductiva nocturna (tos irritativa, tos nerviosa) asociada a resfriados y procesos gripales en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología habitual es la siguiente:

Adultos : 15 ml (20 mg de hidrobromuro de dextrometorfano y 30 mg de hidrocloreuro de difenhidramina) antes de acostarse. Repetir después de 6 horas si fuera necesario.

Adolescentes a partir de 12 años: 15 ml (20 mg de hidrobromuro de dextrometorfano y 30 mg de hidrocloreuro de difenhidramina) antes de acostarse.

Forma de administración

Vía oral.

Medir la cantidad de medicamento a tomar con el vasito dosificador que se incluye.

No tomar este medicamento con zumo de pomelo o de naranja amarga o con bebidas alcohólicas (ver secciones 4.4 y 4.5).

Si el paciente empeora, la tos persiste más de 5 días, o si va acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente, deberá evaluarse la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tos asmática
- Pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- Neumonía
- Tos productiva
- Insuficiencia respiratoria
- Tratamiento, concomitante o en las 2 semanas precedentes, con:
 - Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (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)
- Historia de prolongación del intervalo QT
- Insuficiencia hepática
- La difenhidramina se ha asociado con ataques agudos de porfiria y se considera insegura en pacientes con porfiria
- Mujeres en periodo de lactancia
- Niños menores de 12 años

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tos crónica

No utilizar este medicamento en caso de tos crónica o persistente, como la debida al tabaco ya que puede deteriorar la expectoración y aumentar la resistencia. Puede ser indicativo de asma temprana, especialmente en niños.

Tos productiva

En casos de tos productiva con una producción de moco considerable (pacientes con enfermedades como bronquiectasia y fibrosis quística) o en pacientes con enfermedades neurológicas asociadas con un reflejo de la tos marcadamente reducido (como ictus, enfermedad del Parkinson y demencia) se debe administrar con especial precaución el tratamiento antitusivo con dextrometorfano y sólo después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo (ver sección 4.5).

Efectos anticolinérgicos de la difenhidramina

No se recomienda la administración en pacientes con glaucoma, presión intraocular aumentada, hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obstrucción piloroduodenal, úlcera péptica, hipertrofia prostática u obstrucción de la vejiga urinaria, retención urinaria e hipokalemia, debido a los efectos anticolinérgicos de la difenhidramina, que podría producir un agravamiento de estos cuadros. También se debe tener precaución en pacientes con epilepsia o trastornos cardiovasculares graves. Se debe tener precaución con el uso de dextrometorfano en pacientes con antecedentes de asma.

Abuso de medicamentos / dependencia

El principio activo dextrometorfano, es potencialmente adictivo por lo que su uso a altas dosis o 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 debido a que se pueden ocasionar efectos adversos graves (ver apartado 4.9 sobredosis).

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 monoaminoxidasa [IMAO]) y los inhibidores de CYP2D6 (ver sección 4.5).

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 cinfatós noche.

Citocromo P450

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 la CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que sean metabolizadores lentos de CYP2D6 o usen inhibidores de CYP2D6 (ver también la sección 4.5).

Dermatitis atópica y mastocitosis

La administración de dextrometorfano puede estar asociada a la liberación de histamina, por lo que deberá evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica y mastocitosis.

Ototoxicidad

La difenhidramina, por su efecto antidiscinético y antiemético, podría enmascarar la ototoxicidad inducida por fármacos ototóxicos.

Alcohol

Se debe evitar la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con cinfatós noche. El dextrometorfano potencia el efecto inhibitor del alcohol en el sistema nervioso central (ver secciones 4.2 y 4.5).

Riesgo en poblaciones especiales

Población pediátrica

No administrar a niños menores de 12 años.

La difenhidramina podría dar lugar a fenómenos de fotosensibilidad y causar excitación en jóvenes

Pacientes con insuficiencia renal

La información sobre el uso de dextrometorfano en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Por lo tanto, se utilizarán con precaución el dextrometorfano y la difenhidramina en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia renal severa se debe reducir la dosis o aumentar el intervalo entre dosis.

Pacientes sedados/encamados

No se recomienda su administración en pacientes sedados, debilitados o encamados.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene maltitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 112 mg de sorbitol en cada ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,60 mg de benzoato sódico en cada ml.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al dextrometorfano

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 reajuste de dosis.

Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), como, moclobemida y tranilcipromina; antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, sertralina o paroxetina; fármacos serotoninérgicos como bupropión y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como procarbazona y selegilina, así como el antibiótico linezolid: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con síntomas que incluyen náuseas, 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

La administración concomitante con sustancias con un efecto supresor en el sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, psicotrópicos, otros antihistamínicos o medicamentos antiparkinsonianos, puede comportar una potenciación mutua de este efecto. (ver secciones 4.2 y 4.4).

Expectorantes y mucolíticos como acetilcisteína o 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 (ver sección 4.4).

No administrar conjuntamente con zumo de pomelo o naranja amarga, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

Metoprolol: se ha comunicado que la administración conjunta de difenhidramina y metoprolol puede producir una elevación de los niveles en plasma de metoprolol debido a la inhibición del CYP2D6, mediador del metabolismo del metoprolol.

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 los normales. 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, cunacalcet, 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 las dosis de dextrometorfano.

Se pueden producir estos efectos si alguno de estos medicamentos afectados se ha administrado recientemente, incluso si ya no se están tomando.

Interacciones debidas a la difenhidramina

La ingesta concomitante de hidrocloruro de difenhidramina con otros agentes con efecto sobre el sistema nervioso central (como alcohol, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos barbitúricos, antipsicóticos y analgésicos opioides, antimuscarínicos como la atropina), puede producir una potenciación de sus efectos anticolinérgicos, muscarínicos y sedantes.

El uso concomitante con antihipertensivos puede aumentar el cansancio.

La difenhidramina podría antagonizar el efecto de la histamina y betahistina.

La difenhidramina inhibe la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 y podría afectar al metabolismo de algunos betabloqueantes y antidepresivos como la venlafaxina.

Interacciones con análisis clínicos y pruebas de diagnóstico

En las pruebas cutáneas de hipersensibilidad a extractos alérgicos, la difenhidramina puede dar lugar a falsos negativos. Se recomienda suspender la administración de este medicamento al menos 72 horas antes de realizar la prueba.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dextrometorfano

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Altas dosis de dextrometorfano pueden causar depresión respiratoria en recién nacidos incluso si solo se administra durante un corto periodo de tiempo. Por lo tanto, sólo se recomienda utilizar dextrometorfano durante el embarazo tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en casos excepcionales y bajo supervisión médica.

Difenhidramina

Se sabe que la difenhidramina atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto solo se recomienda utilizarse cuando el beneficio potencial del tratamiento de la madre supere cualquier posible riesgo en el desarrollo del feto.

Lactancia

Dextrometorfano

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 superes los posibles riesgos.

Difenhidramina

La difenhidramina puede inhibir la lactancia debido a sus efectos anticolinérgicos y, además, se excreta en pequeñas cantidades con la leche materna. Por lo tanto, está contraindicada la administración de este medicamento durante el período de lactancia ya que no se pueden descartar efectos en la lactancia y en los niños.

Fertilidad

Dextrometorfano

No se dispone de datos en humanos.

Difenhidramina

Se han observado con difenhidramina alteraciones en la fertilidad en ratas macho.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir una leve somnolencia o mareos y alterar la capacidad de reacción, incluso si se toma a las dosis recomendadas. Por lo que la capacidad para conducir o utilizar máquinas peligrosas durante el tratamiento se puede ver afectada.

Este riesgo se incrementa cuando se toma en combinación con alcohol o con otros medicamentos que puedan afectar por sí mismos la capacidad de reacción (ver sección 4.4 y 4.5).

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de los efectos adversos está basada en las siguientes categorías:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Dextrometorfano

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria, prurito, erupción fija por medicamentos, eritema y broncoespasmo

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: confusión mental

Muy raro: alucinaciones; se ha notificado dependencia al medicamento en individuos que abusan de dextrometorfano.

Frecuencia no conocida: excitación

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: mareo y somnolencia.

Frecuencia no conocida: dolor de cabeza, vértigo, habla confusa, nistagmo, distonía especialmente en niños. Mareos, alteración de la atención, convulsiones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos y estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: reacciones de la piel como eritema con prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: fatiga

Difenhidramina

Durante el periodo de utilización de difenhidramina se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raramente: recuento hemático anormal.

Frecuencia no conocida: agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raramente: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Con mayor frecuencia: somnolencia y mareo.

Frecuencia no conocida: efectos extrapiramidales, estimulación paradójica, deterioro de las habilidades psicomotoras, temblor, parestesia, alteraciones del sueño.

Trastornos oculares:

Con menor frecuencia: visión borrosa.

Muy raramente: presión intraocular aumentada, glaucoma.

Trastornos del oído y laberinto:

Frecuencia no conocida: tinnitus

Trastornos cardiacos:

Frecuencia no conocida: palpitaciones, arritmias

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: secreciones respiratorias más densas, broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales:

Con menos frecuencia: náuseas, vómitos, diarrea, sequedad de boca

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: disfunción hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: dermatitis alérgica y reacción de fotosensibilidad tras la exposición intensa al sol, angioedema, sudoración, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: Mialgia

Trastornos renales y urinarios:

Con menor frecuencia: disuria, más probable en personas de edad avanzada.

Frecuencia no conocida: retención urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Con mayor frecuencia: fatiga

Los efectos secundarios de la difenhidramina suelen ser más frecuentes durante los primeros días de tratamiento.

Muy raramente se pueden producir reacciones paradójicas.

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

Dextrometorfano

Síntomas y signos:

Dependiendo del tipo y grado de la intoxicación los signos pueden variar:

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.

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

El tratamiento es sintomático incluyendo la inducción del vómito y el lavado gástrico.

- Se puede administrar carbón activo a pacientes asintomáticos que hayan ingerido una sobredosis de dextrometorfano en la hora anterior.
- 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.
- 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.

En caso de sobredosis pueden suceder con mayor frecuencia o gravedad las reacciones adversas conocidas, especialmente en niños y adolescentes o en casos de abuso: náuseas, vómitos y trastornos gastrointestinales, mareos, fatiga y somnolencia y alucinaciones. De la misma manera, con el aumento de sobredosis la inquietud y la excitabilidad pueden evolucionar a agitación. Además pueden suceder síntomas como alteración de la concentración y pérdida de la conciencia hasta coma como un signo de intoxicación grave, cambios en el estado de ánimo como la disforia y la euforia, trastornos psicóticos como desorientación y delirios hasta estados de confusión o paranoides, aumento del tono muscular, ataxia disartria, nistagmo y alteración de la visión así como depresión respiratoria, cambios en la presión sanguínea y taquicardia.

El dextrometorfano puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, y este riesgo se incrementa en caso de sobredosis, especialmente si se toma con otros agentes serotoninérgicos.

Se han notificado casos de muerte por sobredosis al tomar dextrometorfano con otras drogas (intoxicación combinada).

Difenhidramina

Síntomas

En el caso de sobredosis por difenhidramina, la mayoría de los signos y síntomas observados son de naturaleza anticolinérgica e incluyen sequedad de membranas mucosas, retención urinaria, peristaltismo reducido, midriasis, enrojecimiento cutáneo, hipertermia, somnolencia, taquicardia, alucinaciones y convulsiones. También se ha descrito la aparición de síntomas de depresión o estimulación del sistema nervioso central e hipotensión. En los casos más graves, sobre todo en niños, los síntomas podrían agravarse.

Tratamiento

El tratamiento recomendado consistirá en las medidas habituales destinadas a favorecer la eliminación del fármaco. Si han transcurrido menos de 3 horas desde la ingesta, se podrán administrar eméticos, tomando las precauciones necesarias para evitar la aspiración, sobre todo en niños y personas de edad avanzada. Si la emesis está contraindicada, se podrá realizar un lavado de estómago y administrar carbón activado.

Se pueden utilizar laxantes salinos como el sulfato de magnesio para potenciar su eliminación.

Debido a que no existe un antídoto específico para la sobredosis de antihistamínicos, se recomienda el tratamiento sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Supresores de la tos, excluyendo combinaciones con expectorantes - Alcaloides del opio y derivados, Código ATC: R05DA20

El dextrometorfano es un antitusígeno de acción central que inhibe el reflejo de la tos deprimiendo el centro medular de la tos al disminuir la producción de taquicinas, los principales neurotransmisores de las fibras C, que constituyen dicho centro de control. Es el isómero dextro metilado del levorfanol, un análogo de codeína. Presenta un efecto antitusivo similar al de la codeína, pero no posee 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.

La difenhidramina es un antihistamínico H1 clásico o de primera generación del grupo de las etanolaminas. Actúa compitiendo con la histamina por los receptores H1 de tal forma que reduce o previene, pero no revierte, muchos de los efectos fisiológicos de la histamina, por lo que se utiliza para el alivio del goteo nasal y la rinorrea asociada al resfriado común. También tiene efectos antieméticos y posee efectos anticolinérgicos y sedantes sobre el sistema nervioso central (SNC). Además, presenta propiedades antitusígenas, por su acción directa sobre el centro de la tos, actuando como supresor de la misma en el caso de tos debida a resfriados y tos alérgica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Dextrometorfano

- Absorción

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal alcanzándose la $C_{m\acute{a}x}$ 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- hidrox-N-metilmorfino), 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 en la orina, en forma inalterada o como metabolitos desmetilados. La semivida de eliminación del dextrometorfano es de 3,4 a 5,6 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Alrededor del 6% de la población carece del gen que codifica los enzimas que metabolizan el dextrometorfano, 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.

Difenhidramina

- Absorción

La difenhidramina se absorbe bien en el intestino, pero sufre un intenso efecto de primer paso hepático que reduce la biodisponibilidad al 40-60%. La biodisponibilidad de las soluciones orales es del 100% en comparación con el 85% de las cápsulas. Tras la administración de una dosis aparece en plasma a los 15 minutos y la concentración máxima se alcanza a las 1-4 horas. La duración del efecto es de 6-8 h.

- Distribución

Se distribuye ampliamente por el organismo y su distribución en pulmones es excelente. Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. También se excreta en leche materna. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 76% al 85%.

- Biotransformación

Se metaboliza de forma rápida y casi completa en el hígado dando lugar a varios metabolitos, principalmente al ácido difenil-metoxi-acético y, en menor medida, a derivados N-desmetilados. Posteriormente, los diferentes metabolitos se conjugan con glicina y glutamina.

- Eliminación

Se elimina principalmente en orina en forma de metabolitos, apareciendo sólo un 1% de forma inalterada. La semivida de eliminación generalmente es de 4-8 horas. La semivida de eliminación se incrementa con la edad; por ejemplo, después de administrar oralmente una dosis de 1,25 mg/kg, los mayores presentaban una semivida de eliminación de 13,5 horas mientras que los jóvenes y adultos 9,2 y 5,4 en niños. La semivida de eliminación de los principales metabolitos oscila entre 8,6 y 10,4.

Farmacocinética en situaciones especiales

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal moderada o grave ($CL_{cr} < 60$ ml/min), se podría producir una retención de los metabolitos.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes se ha observado un aumento de la semivida de eliminación, en función del grado de funcionalidad hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Dextrometorfano

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 pulmones, reducción de la curva de crecimiento y anemia transitoria en ratas tratadas con dextrometorfano por vía oral.

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

Además el metabolito activo del dextrometorfano, el dextrorfano, demostró una buena actividad antitusiva y, en general, un perfil de toxicidad menor si se compara con el compuesto origen.

Difenhidramina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

No se produjeron alteraciones relevantes en los estudios de dosis repetidas salvo la aparición de cambios ponderales, actividad motora incrementada y vacuolización citoplasmática hepática.

En los estudios de reproducción y desarrollo, a dosis de aproximadamente 3,2 veces la dosis máxima tolerada en humanos se observó en las madres un descenso en la ganancia de peso, mientras que en las crías macho se detectaron alteraciones del comportamiento sexual y un retraso en el descenso testicular, así como alteraciones de la maduración del sistema nervioso central.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol líquido no cristalizable(E-420)
Maltitol líquido (E-965)
Glicerol (E-422)
Sucralosa (E-955)
Aroma de naranja
Ácido cítrico monohidratado
Benzoato sódico (E-211)
Hidróxido sódico
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El medicamento se presenta en:

- Frasco de vidrio topacio tipo III con un contenido en solución oral de 140 ml provisto de tapón metálico Pilfer-proof.
- Frasco de polietilentereftalato topacio con un contenido en solución oral de 150 ml provisto de tapón de polipropileno.

Cada envase está provisto de un vasito dosificador de polipropileno con una graduación que oscila desde 2,5 ml hasta 15 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 Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 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/>)