

Gorfetan

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg Quinidina sulfato 10 mg

CÁPSULAS DURAS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada **cápsula dura** de **GORFETAN**, contiene: Dextrometorfano Bromhidrato (como monohidrato) 20 mg, Quinidina Sulfato (como dihidrato) 10 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Dioxido de silicio coloidal,Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento sintomático de la Afección Pseudobulbar.

Clasificación ATC: N07XX59, Dextrometorfano combinaciones,

INDICACIONES

GORFETAN está indicado para el tratamiento de la Afección Pseudobulbar (APB). La Afección Pseudobulbar es secundaria a una variedad de otras condiciones neurológicas no relacionadas y se caracteriza por episodios frecuentes, repentinos e involuntarios de risa o llanto. Los episodios de APB suelen ocurrir en forma incongruente o desproporcionada con respecto al estado emocional basal. Esta condición ocurre en pacientes con distintas patologías o lesiones neurológicas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Dextrometorfano actúa como agonista del receptor sigma-1 y un antagonista de los receptores NMDA poco competitivo. Quinidina actúa incrementando los niveles plasmáticos de Dextrometorfano mediante una inhibición competitiva del citocromo P450 2D6, el cual cataliza una de las principales vías de biotransformación de Dextrometorfano. No se conoce el mecanismo por el cual Dextrometorfano ejerce efectos terapéuticos en pacientes con APB.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca: El efecto de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg (7 dosis) en la prolongación del intervalo QTc fue evaluado en un estudio QT, doble ciego, aleatorizado, (excepto para moxifloxacina) controlado con placebo y control de referencia positivo (400 mg de moxifloxacina) con grupos cruzados de 50 hombres y mujeres sanos en ayunas con genotipo CYP2D6 metabolizador extensivo. Los cambios medios en el intervalo QTc fueron 6,8 ms para Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg / Quinidina Sulfato 10 mg y 9,1 ms para el control de referencia positivo (moxifloxacina). La diferencia media máxima (límite de confianza superior 95%) del placebo luego de la corrección de la línea de base fue 10,2 (12,6) ms. La dosis de prueba es adecuada para representar la exposición en el estado estacionario en pacientes con fenotipo CYP2D6 metabolizador extensivo. Los efectos de dosis supratrapéuticas de Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato (30 mg/30 mg y 60 mg/60 mg, por 7 días) en la prolongación del intervalo QTc fueron evaluados en un diseño cruzado, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado con un brazo adicional control positivo abierto (400 mg de moxifloxacina) en 36 voluntarios sanos. La diferencia media máxima (límite de confianza superior 95%) del placebo luego de la corrección de la línea de base fue 10,2 (14,6) y 18,4 (22,7) ms seguido de dosis de Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato de 30 mg/30 mg y 60 mg/60 mg, respectivamente. Las dosis supratrapéuticas son adecuadas para representar el incremento en la exposición debido a interacciones farmacológicas y disfunción de órganos.

FARMACOCINETICA

Tanto Dextrometorfano como Quinidina son metabolizados principalmente por las enzimas hepáticas. La acción farmacológica principal de Quinidina, en Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, es competitivamente el metabolismo de Dextrometorfano catalizado por CYP2D6 con el fin de incrementar y prolongar las concentraciones plasmáticas de Dextrometorfano (Ver más adelante: **Farmacogenómica**, **ADVERTENCIAS: Uso concomitante de sustratos del CYP2D6 y Metabolizadores pobres del CYP2D6**). Se han realizado estudios con Dextrometorfano y Quinidina en forma individual en personas sanas para determinar la cinética de las dosis únicas y múltiples de la administración oral de Dextrometorfano Bromhidrato en combinación con Quinidina Sulfato. El incremento en los niveles de Dextrometorfano fue aproximadamente proporcional cuando las dosis de Dextrometorfano Bromhidrato se incrementaron de 20 mg a 30 mg en presencia de 10 mg de Quinidina Sulfato.

Absorción

Luego de combinaciones de dosis únicas y repetidas de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, los sujetos tratados con Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato tuvieron un incre-mento de 20 veces en la exposición a Dextrometorfano en comparación con la administración de Dextrometorfano sin Quinidina.

Luego de dosis repetidas de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg y Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Dextrometorfano se alcanzaron aproximadamente de 3 a 4 horas luego de la dosificación y las concentraciones plasmáticas máximas de Quinidina se alcanzaron aproximadamente de 1 a 2 horas luego de la dosificación.

En metabolizadores extensivos, los valores medios de C_{max} y AUC_{0-∞} de Dextrometorfano y Dextrotran aumentaron a medida que aumentaba la dosis de Dextrometorfano de 20 a 30 mg y los valores medios de C_{max} y AUC_{0-∞} de Quinidina permanecieron en forma similar.

La C_{max} plasmática media de Quinidina luego de la coadministración de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, dos veces al día, en pacientes con APB, fue del 1 al 3 % la concentración requerida para la eficacia antiarrítmica (2 a 5 µg/ml).

Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato puede ser administrado independientemente de las comidas, ya que estas no afectan significativamente la exposición a Dextrometorfano y Quinidina.

Distribución

Luego de la administración de Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato, la unión a proteínas permaneció esencialmente igual luego de la administración de los componentes individualmente; Dextrometorfano se une a las proteínas en aproximadamente el 60-70% y Quinidina se une a las proteínas en aproximadamente el 80-89%.

Metabolismo y Excreción

Dextrometorfano es metabolizado por el CYP2D6 y Quinidina es metabolizada por el CYP3A4. Luego de la administración de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg en metabolizadores extensivos, la vida media de eliminación de Dextrometorfano fue de aproximadamente 13 horas y la vida media de eliminación de Quinidina fue de aproximadamente 7 horas. Existen varios metabolitos hidroxilados de Quinidina. El metabolito principal de Quinidina es la 3-hidroxiquinidina. Se considera que el 3-hidroxi-metabolito posee, al menos, la mitad de la actividad farmacológicamente activa de Quinidina, con respecto a los efectos cardíacos como la prolongación del intervalo QT.

Cuando el pH de la orina es menor a 7, cerca del 20% de Quinidina aparece sin cambios en la orina, pero esta fracción disminuye hasta el 5% cuando la orina es más alcalina. El clearance renal involucra tanto la filtración glomerular como la secreción tubular activa, moderado por la reabsorción tubular (pH dependiente).

Poblaciones específicas

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética de Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato no ha sido investigada sistemáticamente en sujetos de edad avanzada (edad > 65 años), aunque fueron incluidos en un programa clínico. Un análisis farmacocinético de población en 170 sujetos (148 sujetos < 65 años y 22 sujetos ≥ 65 años), administrados Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg reveló farmacocinéticas similares entre sujetos < 65 años y aquellos ≥ 65 años.

Pacientes pediátricos: No ha sido estudiado la farmacocinética de Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato en pacientes menores de 18 años.

Género: Un análisis farmacocinético poblacional basado en datos de 109 pacientes (75 hombres; 34 mujeres) no mostró diferencia aparente entre los géneros en la farmacocinética de Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato.

Raza: Un análisis farmacocinético poblacional con 109 pacientes (21 caucásicos, 71 hispanicos, 18 negros) no reveló diferencia aparente entre las razas en la farmacocinética de Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato.

Insuficiencia renal: En un estudio de combinación de dosis de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg, administrada dos veces al día, en 12 sujetos con insuficiencia renal leve (ClCr: 50-80 ml/min) o moderada (ClCr 30-50 ml/min) comparado con 9 sujetos sanos (coincidentes en género, edad y rango de peso con los sujetos con insuficiencia), se observó una pequeña diferencia en la farmacocinética de Dextrometorfano y Quinidina en comparación con los sujetos sanos. No se requiere, por lo tanto, ajuste de dosis en la insuficiencia renal leve o moderada. Dextrometorfano Bromhidrato / Quinidina Sulfato no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática: En un estudio de combinación de dosis de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg / Quinidina Sulfato 30 mg, administrada dos veces al día, en 12 sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada comparado con 9 sujetos sanos (coincidentes en género, edad y rango de peso con los sujetos con insuficiencia), los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada mostraron similares valores de AUC y C_{max} de Dextrometorfano y clearance, en comparación con los sujetos sanos. La insuficiencia hepática leve o moderada tiene un pequeño efecto en la farmacocinética de Quinidina. Los pacientes con insuficiencia moderada mostraron un incremento en la frecuencia de eventos adversos. Por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, aunque debe ser considerado un monitoreo adicional para reacciones adversas. El clearance de Quinidina no es afectado por la cirrosis hepática, aunque existe un incremento en el volumen de distribución, el cual produce un incremento en la vida media de eliminación. Ni Dextrometorfano en forma individual ni Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato han sido evaluados en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interacciones farmacológicas

El potencial de Dextrometorfano y Quinidina para inhibir o inducir al citocromo P450 *in vitro* fue evaluado en microsomas humanos. Dextrometorfano no inhibió (< 20% de inhibición) ninguna de las enzimas analizadas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos a concentraciones de hasta 5 µM. Quinidina inhibió (< 30% de inhibición) las isoenzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos a concentraciones de hasta 5 µM. Quinidina inhibió al CYP2D6 con una concentración media inhibitoria máxima (IC₅₀) menor a 0,05 µM. Tanto Dextrometorfano como Quinidina indujeron las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en hepatocitos humanos a concentraciones de hasta 4,8 µM.

Desipramina (Sustrato del CYP2D6)

La administración concomitante de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg con el anti-depresivo tríciclico desipramina, un sustrato del CYP2D6, cuando desipramina fue administrada en dosis de 25 mg diarios en 13 voluntarios sanos, resultó en un incremento de aproximadamente 8 veces en la exposición a desipramina en el estado estacionario (C_{max}) en comparación con la administración de desipramina en forma individual. Por lo tanto, la administración concomitante de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg y medicamentos sometidos al metabolismo del CYP2D6 debe ser evaluada para un aumento potencial de las dosis o medicación alternativa si la medicación concomitante depende principalmente del metabolismo del CYP2D6 y posee un índice terapéutico estrecho, o si se basa en el CYP2D6 para la conversión en especies activas (Ver **Sustratos del CYP2D6**).

Paroxetina (Inhibidor y Sustrato del CYP2D6)

La administración concomitante del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina paroxetina y una elevada combinación de dosis de Dextrometorfano y Quinidina (Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg / Quinidina Sulfato 30 mg) fue estudiada en 27 voluntarios sanos. El Grupo 1 (N=14) recibió 20 mg diarios de paroxetina durante 12 días seguido de la adición de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg dos veces al día durante 8 días. El Grupo 2 (N=13) recibió Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg dos veces al día durante 8 días seguido de la adición de 20 mg diarios de paroxetina durante 12 días. La exposición a Dextrometorfano (AUC_{0-∞}) y la C_{max} se incrementaron en 1,5 y 1,4 veces, respectivamente, y la exposición a Quinidina (AUC_{0-∞}) y la C_{max} disminuyeron 14% y 18%, respectivamente, y la exposición a paroxetina (AUC_{0-∞}) y la C_{max} se incrementaron 2,3 y 2,0 veces, respectivamente, cuando la paroxetina fue administrada a la combinación de dosis de Dextrometorfano / Quinidina en el estado estacionario (Grupo 2).Cuando se agregó la combinación de dosis de Dextrometorfano/Quinidina a la paroxetina en el estado estacionario (Grupo 1), la exposición a paroxetina (AUC_{0-∞}) y la C_{max} se incrementaron en 1,7 y 1,5 veces, respectivamente, mientras que la exposición a Dextrometorfano y Quinidina no sufrió cambios significativos y la exposición a dextrotran (AUC_{0-∞}) y la C_{max} disminuyeron en un 34% y 33%, respectivamente. En base a estos resultados, cuando Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quidina Sulfato 10 mg sea prescrito con medicamentos del tipo de la paroxetina, que inhiben o no ampliamente metabolizados por el CYP2D6, debe considerarse el inicio del tratamiento con una dosis menor. La dosis de paroxetina puede

ser ajustada en base a la respuesta clínica, no se recomienda una dosificación mayor a 35 mg/día. (Ver **ADVERTENCIAS: Sustratos del CYP2D6**).

Antagonistas del receptor NMDA (memantina)

Un estudio de interacción farmacológica fue llevado a cabo entre combinaciones de dosis elevadas de Dextrometorfano/Quinidina (Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg) y memantina 20 mg/día, con el fin de investigar las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en 52 sujetos sanos. Dextrometorfano y la memantina son antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que, en teoría, resulta en un efecto aditivo sobre el receptor NMDA y, potencialmente, en un incremento en la incidencia de eventos adversos. No hubo una diferencia significativa entre la concentración plasmática de Dextrometorfano y dextrotran antes y después de la administración de memantina. Las concentraciones plasmáticas de Quinidina aumentaron 20-30% cuando la memantina fue adicionada a Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg.

Farmacogenómica

Quinidina en este producto está destinada a inhibir al CYP2D6, por lo que una mayor exposición a Dextrometorfano puede ser alcanzada en comparación con la administración de Dextrometorfano solo. Aproximadamente el 7-10% de caucásicos y el 3-8% de americanos africanos, generalmente, no poseen la capacidad de metabolizar sustratos del CYP2D6 y son clasificados como MPs (metabolizadores pobres). No se espera que Quinidina contribuya a la efectividad del producto en MPs, pero es posible que ocurran efectos adversos de Quinidina. En aquellos pacientes donde puede haber un riesgo alto de toxicidad debido a Quinidina, debe considerarse la genotipificación para determinar si son MPs, previo a la decisión de comenzar el tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg. (Ver **ADVERTENCIAS: Uso concomitante de sustratos del CYP2D6 y Metabolizadores pobres del CYP2D6**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis de inicio recomendada de **GORFETAN** es una cápsula diaria administrada vía oral durante los primeros siete días de terapia. En el octavo día de terapia y luego de este, la dosis diaria debe ser un total de dos cápsulas diarias, administrando una cápsula cada 12 horas.

En algunos pacientes, la necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente, en base a la mejora de los eventos de APB.

CONTRAINDICACIONES

Quinidina y sustancias relacionadas

Este producto contiene Quinidina, y no debe ser utilizado concomitantemente con otros medicamentos conteniendo Quinidina, quinina o mefloquina.

Hipersensibilidad

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg está contraindicado en pacientes con historia de trombocitopenia, hepatitis, depresión de la médula ósea o síndrome similar al lupus con este medicamento, quinina o mefloquina.

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg se encuentra también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Dextrometorfano (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria) (Ver **Advertencias y Precauciones**).

IMAOs

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg está contraindicado en pacientes medicados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) o en pacientes que hayan sido medicados con IMAOs dentro de los 14 días previos, debido al riesgo de interacciones farmacológicas graves y con posible riesgo de vida, incluyendo el síndrome de la serotonina. Esperar 14 días luego de la interrupción del tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg antes de comenzar con IMAOs (Ver **PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas**).

Cardiovascul

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg está contraindicado en pacientes con prolongación del intervalo QT, síndrome de QT prolongado congénito o historial indicativo de "torsades de pointes", y en pacientes con insuficiencia cardíaca (Ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg está contraindicado en pacientes diagnosticados con drogas que puedan el intervalo QT y son metabolizados por CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina y pimozida), ya que los efectos sobre el intervalo QT pueden verse incrementados (Ver **PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas**).

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg está contraindicado en pacientes con bloqueo atrioventricular completo (AV) sin implante de marcapaso, o en pacientes que poseen riesgo de bloqueo AV completo.

ADVERTENCIAS

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg solo es adecuado para el tratamiento de la Afección Pseudobulbar (APB), no para otras causas de inestabilidad emocional. La Afección Pseudobulbar (APB) es consecuencia de enfermedades neurológicas que afectan al cerebro, o de lesiones cerebrales y se define por episodios de expresiones emocionales incontrolables de risa y/o llanto que son involuntarias e incongruentes o desproporcionadas al estado de ánimo estado emocional del paciente. Antes de iniciar el tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg los pacientes deben ser evaluados completamente para confirmar el diagnóstico de la APB. Para dicho diagnóstico es central la presencia de una condición neurológica subyacente conocida que pueda causar la APB, y la confirmación de que los episodios de la expresión emocional no reflejan el estado de ánimo emocional del paciente.

Trombocitopenia y otras reacciones de hipersensibilidad

Quinidina puede producir trombocitopenia inmune que puede ser grave o fatal. Síntomas inespecíficos, como mareos, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos pueden preceder u ocurrir con trombocitopenia. Si se presenta trombocitopenia, el tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg debe ser discontinuado inmediatamente, a menos que la trombocitopenia no esté relacionada con el medicamento, el uso continuo puede aumentar el riesgo de hemorragias fatales. Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg no debe ser reiniciado en pacientes sensibilizados, debido a que pueden ocurrir episodios de trombocitopenia más rápidos y severos que el original. Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg no debe ser utilizado en caso de sospecha de trombocitopenia inmune relacionada con medicamentos como quinina y mefloquina, ya que puede ocurrir sensibilidad cruzada. La trombocitopenia asociada a Quinidina usualmente, pero no siempre, se resuelve con algunos días de interrupción del medicamento sensibilizante. Quinidina también ha sido asociada con un síndrome similar al lupus que involucra poliartritis, algunas veces con test positivo de anticuerpos antinucleares. Otras asociaciones incluyen rash, broncoespasmo, linfadenopatía, anemia hemolítica, vasculitis, uveítis, angioedema, agranulocitosis, el síndrome seco, mialgia, elevación en los niveles séricos de las enzimas musculoesqueléticas y neuronitis.

Hepatotoxicidad

Hepatitis, incluyendo hepatitis granulomatosa, ha sido reportada en pacientes en tratamiento con Quinidina, generalmente durante las primeras semanas de terapia. Puede presentarse fiebre como síntoma y trombocitopenia u otros signos de hipersensibilidad. La mayoría de los casos remiten cuando Quinidina es interrumpida.

Efectos cardíacos

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg provoca prolongación del intervalo QTc dosis dependiente. La prolongación del intervalo QT puede provocar taquicardia ventricular tipo "torsades de pointes", el riesgo aumenta a medida que aumenta el grado de la prolongación. Cuando se inicie el tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, deben llevarse a cabo evaluaciones electrocardiográficas (ECG) del intervalo QT en el estado basal y 3-4 horas luego de la primera dosis. Esto incluye a pacientes que se encuentran en tratamiento concomitante o en inicio con medicamentos que prolongan el intervalo QT o que son inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4, y pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o disfunción ventricular izquierda (DVI). Es más probable que HVI y DVI se presenten en pacientes con hipertensión crónica, con conocidos de enfermedad coronaria arterial o antecedentes de accidente cerebrovascular, HM y DVI pueden diagnosticarse utilizando electrocardiogramas u otra modalidad de imágenes cardíacas adecuadas. Inhibidores fuertes y moderados del CYP3A incluyen, pero no están limitados a, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketconazol, neflavinir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo. Si el factor de riesgo para arritmia se modifica se deben realizar reevaluaciones mediante ECGs durante el transcurso del tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg. Los factores de riesgo incluyen el uso concomitante de medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT, anomalías en los electrolitos (hipocalcemia, hipomagnesemia), bradicardia e historia familiar de anomalías en el intervalo QT.

La hipocalcemia e hipomagnesemia deben ser corregidas previamente al inicio del tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg y deben ser monitoreadas durante el mismo. Si pacientes en tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg experimentan síntomas indicativos de arritmias cardíacas, como por ejemplo, síncope o palpitaciones, Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg debe ser discontinuado y el paciente evaluado.

Uso concomitante de sustratos del CYP2D6

Quinidina inhibe al CYP2D6 en pacientes donde el CYP2D6 no se encuentra genéticamente ausente o su actividad farmacológicamente inhibida (ver más adelante: **Metabolizadores pobres y FARMACOCINETICA: Farmacogenómica**). La administración concomitante de un sustrato del CYP2D6 y Quinidina puede disminuir la efectividad del medicamento y/o la falla en la formación del metabolito activo puede disminuir la seguridad y/o eficacia de medicamentos utilizados concomitantemente con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg que son metabolizados por el CYP2D6 (Ver **PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas**).

Mareos

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg puede provocar mareos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se deben tomar precauciones para reducir el riesgo de caídas, particularmente en pacientes con deficiencia motora en la marcha o historial de caídas. En un ensayo controlado de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, el 10% de los pacientes con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg y el 5% con placebo experimentaron mareos.

Síndrome de serotonina

Cuando Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg es utilizado con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antidespresivos tricíclicos (como clomipramina e imipramina), puede provocar "síndrome de serotonina", con cambios incluyendo estado mental alterado, hipertensión, rigidez muscular, disfunción cardíaca, hiperreflexia, hipertermia, diarrea, sudoración y temblor (Ver **PRECAUCIONES: Interacciones farmacológicas y SOBREDOSIFICACIÓN**).

Si esto ocurre el tratamiento debe ser discontinuado.

Efectos anticolinérgicos de QuinidinaRealizar monitoreos periódicos por empeoramiento de la condición clínica en mastenias graves y otras condiciones, que puedan desarrollar reacciones adversas debido a efectos anticolinérgicos.

Metabolizadores pobres del CYP2D6

Quinidina está destinada a inhibir al CYP2D6 por lo que una mayor exposición a Dextrometorfano puede ser alcanzada en comparación al Dextrometorfano administrado en forma individual (Ver **ADVERTENCIAS: Uso concomitante de sustratos del CYP2D6, FARMACOCINETICA: Farmacogenómica**). Aproximadamente el 7-10% de caucásicos y el 3-8% de africanos americanos carecen de la capacidad de metabolizar sustratos del CYP2D6 y son clasificados como metabolizadores pobres (MPs). No se espera que Quinidina contribuya a la efectividad de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg en MPs, pero es posible que ocurran eventos adversos. En aquellos pacientes donde puede haber riesgo de toxicidad significativa debido a Quinidina, debe considerarse la genotipificación para determinar si son MPs antes de tomar la decisión de iniciar tratamiento con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

IMAOs: No utilizar Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) o en pacientes que han sido tratados con IMAOs en los 14 días precedentes (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por el CYP2D6: No utilizar con medicamentos que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por CYP2D6 (por ejemplo tioridazina o pimozida) (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Medicamentos que prolongan el intervalo QT e inhibidores del CYP3A4 concomitantemente: Realizar ECG en pacientes medicados con drogas, junto a Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, que prolongan el intervalo QT y en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4.Inductores enzimáticos hepáticos: Quinidina se metaboliza y se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores CYP3A4 fuertes o moderados incluyen, entre otros, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketconazol, nefazodona, neflavinir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo, verapamilo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan. Estos pueden acelerar el metabolismo de Quinidina, resultando en una menor concentración

plasmática del medicamento. Esto puede reducir la efectividad de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos: El uso de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos incrementa el riesgo de "síndrome de serotonina".

Sustratos del CYP2D6: La administración concomitante de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg con medicamentos que son metabolizados por el CYP2D6 en forma extensiva puede resultar en la alteración de los efectos del medicamento, debido a la acumulación de la droga y/o a la falla en la formación del metabolito. La terapia con medicamentos que son metabolizados principalmente por el CYP2D6 y poseen un índice terapéutico relativamente estrecho, debe iniciarse a bajas dosis si el paciente está recibiendo Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg. Si Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg es adicionado al tratamiento de un paciente en tratamiento con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2D6, debe considerarse la necesidad de una modificación de la dosis de la medicación original. La medida en que las interacciones del CYP2D6 pueden plantear problemas clínicos dependerá de la farmacocinética del sustrato involucrado.

En el caso de profármacos donde sus acciones son mediadas por metabolitos producidos por el CYP2D6 (por ejemplo, codeína e hidrocodona, cuyos efectos analgésicos y antitusivos parecen ser mediados por la morfina e hidromorfina, respectivamente), puede no ser posible alcanzar los beneficios clínicos deseados en la presencia de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg debido a la inhibición del CYP2D6 mediada por Quinidina. Considere el uso de un tratamiento alternativo con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg cuando esté clínicamente indicado.

Interacciones farmacológicas con desipramina y paroxetina han sido estudiadas en estudios clínicos controlados con una combinación de dosis elevada de Dextrometorfano / Quinidina (Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg), a continuación se describen los resultados del estudio. No se han realizado investigaciones farmacológicas de otras interacciones farmacológicas con sustratos del CYP2D6, aunque el uso concomitante de dichos medicamentos fue permitido en estudios clínicos con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg en estudios clínicos con formulaciones de dosis mayores de Dextrometorfano/Quinidina.

Desipramina (sustrato del CYP2D6): El antidepresivo tricíclico desipramina es metabolizado principalmente por el CYP2D6. Un estudio de interacción medicamentosa fue llevado a cabo entre una combinación de dosis elevada de Dextrometorfano (Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg) y desipramina 25 mg. La combinación de dosis de Dextrometorfano/Quinidina incrementa los niveles en el estado estacionario de desipramina en aproximadamente 8 veces. Si Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg y desipramina son prescritos concomitantemente, la dosis inicial de desipramina debe ser reducida marcadamente. La dosis de desipramina puede ser ajustada en base a la respuesta clínica; sin embargo, no se recomienda una dosis de aproximadamente 40 mg/día.

Paroxetina (sustrato e inhibidor del CYP2D6): Cuando la combinación de dosis de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg fue adicionada a la paroxetina en estado estacionario, la exposición a la paroxetina (AUC_{0-24}) se incrementó en 1.7 veces y la C_{max} se incrementó en 1.5 veces. Se debe considerar el inicio del tratamiento con una dosis baja de paroxetina si es administrada con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg. La dosis de paroxetina puede ser ajustada en base a la respuesta clínica, sin embargo no se recomienda dosis de aproximadamente 35 mg/día.

Digoxina: Quinidina es un inhibidor de la glicoproteína P. La glicoproteína P, resulta en niveles séricos de digoxina que pueden hasta duplicarse. Las concentraciones plasmáticas de digoxina deben ser monitoreadas de cerca en pacientes en tratamiento concomitante con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, y la dosis de digoxina debe ser reducida según sea necesario.

Alcohol: Así como con cualquier otro medicamentos que actúe a nivel del sistema nervioso central, se debe tener precaución cuando Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg se administre en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo categoría C: No se dispone de estudios adecuados y bien controlados de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg en mujeres embarazadas. En estudios orales llevados a cabo en ratas y conejos, una combinación de Dextrometorfano/Quinidina administrada en animales preñados, mostró desarrollo de toxicidad incluyendo teratogénesis (conejos) y embrioletales. Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg debe ser administrado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Datos en animales: Cuando Dextrometorfano/Quinidina fue administrada oralmente (0/0, 5/100, 15/100 y 50/100 mg/Kg/día) en ratas preñadas durante el periodo de organogénesis, se observó muerte fetal a la dosis más alta evaluada y reducción de la eficacia esquelética en todas las dosis. La dosis más baja evaluada (5/100 mg/Kg/día) es aproximadamente 1/50 veces la dosis recomendada en humanos (DRH) 40/20 mg/día sobre una base de mg/m². La administración oral a conejas preñadas (0/0, 5/60, 15/60 y 30/60 mg/Kg/día) durante la organogénesis resultó en un aumento en la incidencia de malformaciones fetales en todas las dosis evaluadas excepto la más baja. La dosis sin efecto (5/60 mg/Kg/día) es aproximadamente 1/50 veces la DRH en una base de mg/m².

Cuando Dextrometorfano/Quinidina fue administrado oralmente (0/0, 5/100, 15/100 y 30/100 mg/Kg/día) a ratas hembras durante el embarazo y lactancia, la supervivencia y el peso de las crías disminuyeron en todas las dosis y el retraso en el desarrollo fue observado en las dosis medias y altas. La dosis más baja evaluada (5/100 mg/Kg/día) es aproximadamente 1/50 veces la DRH en una base de mg/m².

Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg en el trabajo de parto y parto.

Lactancia

No se conoce si Dextrometorfano y/o Quinidina se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche materna, se debe tomar precaución cuando Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg es administrado a madres lactantes.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg en pacientes pediátricos por debajo de los 18 años no han sido establecidas.

Uso en pacientes de edad avanzada

Del número total de pacientes con APB incluidos en los estudios clínicos de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, el 14% tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg no incluyeron un número suficiente de pacientes con 65 años de edad o más para determinar si la respuesta difiere con respecto a los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia renal severa; sin embargo, es probable observar aumento en los niveles de Dextrometorfano y/o Quinidina.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La farmacocinética de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática severa; sin embargo es probable observar aumentos en los niveles de Dextrometorfano y/o Quinidina.

Abuso de medicamentos y dependencia

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg es un antagonista de baja afinidad poco competitivo del NMDA y agonista del receptor sigma-1 que no ha sido estudiado sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Sin embargo, han sido reportados casos de abuso de Dextrometorfano, predominantemente en adolescentes. Mientras que los estudios clínicos no revelan un comportamiento de droga dependencia, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir en base a esta experiencia, la medida en que Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg será mal usado y/o abusado una vez comercializado. Por lo tanto, pacientes con una historia de abuso de drogas deben ser observados de cerca por signos de mal uso o abuso de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, droga dependencia).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Carcinogénesis: En un estudio de carcinogénesis de 26 semanas de duración en ratones transgénicos Tg^{rasH2} con Dextrometorfano y Quinidina, solos y combinados, en dosis orales por encima de 100/100 mg/Kg/día no se evidenció potencial carcinogénico.

En un estudio de carcinogénesis de dos años de duración en ratas, Dextrometorfano/Quinidina fueron administrados por vía oral en dosis de 0/0, 5/100, 20/100, 50/100, 50/0, 0/100 mg/Kg/día. No se encontraron tumores biológicamente significativos. La dosis más alta evaluada (50/100 mg/Kg/día) es aproximadamente 1/250 veces la dosis recomendada en humanos de 40/20 mg/Kg/día en una base de mg/m².

Mutagénesis: Dextrometorfano / Quinidina dieron resultado negativo en un ensayo *in vitro* de aberración cromosomal en linfocitos humanos.

Dextrometorfano fue negativo en ensayos *in vitro* (mutación inversa bacteriana, aberración cromosomal en linfocitos humanos) e *in vivo* (micronúcleos en ratones).

Quinidina fue negativo en un ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana y en un estudio *in vivo* de micronúcleos en ratones. Quinidina indujo aberraciones cromosomales en un ensayo de aberración cromosomal *in vitro* en la presencia de activación metabólica.

Alteración de la Fertilidad: Cuando Dextrometorfano/Quinidina fue administrado oralmente (0/0, 5/10, 15/100 y 50/100 mg/Kg/día) en ratas hembras y machos antes y durante el apareamiento, y continuando hasta el día 7 de la gestación en hembras, no se observó efectos en la fertilidad en la dosis más alta evaluada, la cual fue aproximadamente 1/250 veces la dosis recomendada en humanos en una base de mg/m².

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg fue demostrada en un estudio de APB en pacientes con ELA o EM subyacente. Otros estudios a dosis más elevadas (Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg) aportaron evidencia soporte.

En el estudio controlado con placebo de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, pacientes con APB fueron aleatorizados para recibir Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg (N=107), Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg (N=110) o placebo (N=109) durante 12 semanas.

La medida de la respuesta primaria, los episodios de risa y llanto (Figura 1), fue significativamente más baja en cada brazo de Dextrometorfano/Quinidina en comparación con el placebo, en base al análisis de la suma de los episodios sobre la fase doble ciego. El criterio de valoración de la respuesta secundaria fue el Centro de Estudios Neurológicos de la Escala de Labilidad (CNS-LS, Center for Neurologic Studies Liability Scale), un cuestionario de reporte de seguridad de siete preguntas, con 3 ítems de evaluación de los episodios de llanto y 4 ítems de los episodios de risa. El CNS-LS fue analizado en base a la diferencia entre los puntajes medios entre el día 84 y la línea basal y, además fue significativamente menor en cada brazo de Dextrometorfano/Quinidina en comparación al placebo (Figura 2). No hubo diferencias clínicamente importantes entre los brazos de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg y Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg.

Figura 1: Tasa medias de episodios en la serie APB por Vista

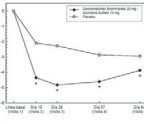
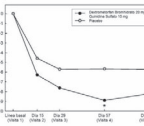


Figura 2: Media de mínimos cuadrados del Score CNS-LS por Vista



Dos estudios adicionales utilizando combinaciones de dosis más elevadas de Dextrometorfano/Quinidina (Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 30 mg) aportaron evidencia soporte de la eficacia de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg. El primero fue un estudio de 4 semanas de duración en pacientes con APB con ELA subyacente, y el segundo fue un estudio de 12 semanas de duración en pacientes con EM subyacente. En ambos estudios, la respuesta primaria medida, CNS-LS, y la respuesta secundaria medida, episodios de risa y llanto, fueron significativamente menores con la combinación de Dextrometorfano/Quinidina.

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 946 pacientes participaron en cuatro estudios de fase 3 controlado y no controlado de APB y recibieron al menos una dosis de la combinación Dextrometorfano Bromhidrato/Quinidina Sulfato en diversas concentraciones de la dosis recomendada o mayores. De aquellos pacientes, 393 fueron expuestos durante al menos 180 días y 294 pacientes fueron expuestos durante al menos un año. La exposición media fue de 168 días.

En los estudios controlados fueron inscritos sólo pacientes con ELA o EM. En los estudios no controlados fueron inscritos 136 pacientes con APB secundaria a una amplia variedad de condiciones neurológicas subyacentes, incluyendo accidente cerebrovascular (45 pacientes) y lesión cerebral traumática (23 pacientes). Por consiguiente, pacientes con otras enfermedades neurológicas pueden experimentar reacciones adversas no descritas abajo.

Experiencia en los Estudios Clínicos

A las 12 semanas, se comparó el estudio controlado evaluado en Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg (N=107) y la combinación Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg/Quinidina Sulfato 10 mg (N=110) con placebo (N=109). Aproximadamente el 60% de los pacientes poseían ELA y el 40% EM. Los pacientes fueron de 25 a 80 años de edad con una edad media de 51 años. Tres pacientes con ELA en cada brazo de tratamiento y un paciente con ELA en el brazo placebo murieron durante el periodo de 12 semanas. Todas las muertes fueron consistentes con la progresión natural del ELA.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia $\geq 3\%$ y mayor que el placebo) que llevaron a la discontinuación de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg dosificado en dos veces diarias fueron espasticidad muscular (3%), insuficiencia respiratoria (1%), dolor abdominal (2%), astenia (2%), mareos (2%), desmayos (1%) y espasmos musculares (2%).

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas del medicamento que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes recibiendo Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg dosificado en dos veces diarias, y a una incidencia de ≥ 2 veces el placebo en estudios clínicos en corto plazo en ELA y EM se muestran en la Tabla 1. Debido a que los estudios clínicos fueron llevados a cabo bajo una amplia variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Tabla 1: Reacciones adversas del medicamento con una incidencia de $\geq 3\%$ de pacientes y ≥ 2 veces el placebo en pacientes tratados con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg por la clasificación por el sistema de órganos y término preferido

	Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg N=107 %	Placebo N=109 %
Diarrea	13	6
Mareos	10	5
Tos	5	2
Vómitos	5	1
Astenia	5	1
Edema periférico	5	1
Infección del tracto urinario	4	1
Influenza	4	1
Gamaglutamiltransferasa aumentada	3	0
Fatiga	3	1

Exposición a largo plazo con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg

La experiencia en estudios clínicos abiertos es consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo.

Experiencia en la seguridad de los componentes individuales

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con el uso de los componentes individuales, Dextrometorfano y Quinidina, luego de la comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Dextrometorfano: Somnolencia, mareos, nerviosismo o inquietud, náuseas, vómitos y dolor estomacal. **Quinidina:** Cinchonismo suele ser un signo de toxicidad crónica con Quinidina, pero puede aparecer en pacientes sensibles luego de una única dosis moderada de varios cientos de miligramos. El cinchonismo se caracteriza por náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, acúfenos, pérdida de la audición, vértigo, visión borrosa, diplopía, fotofobia, confusión y delirio. Han sido reportados con la terapia con Quinidina, convulsiones, aprehensión y ataxia, pero no está claro si estos no son simplemente el resultado de hipotensión con la consecuente hipoperfusión cerebral en pacientes siendo tratados para indicaciones cardiovasculares. Reacciones sicóticas agudas han sido reportadas para seguir la primer dosis de Quinidina, pero estas reacciones parecen ser extremadamente raras. Otras reacciones adversas ocasionalmente reportadas con la terapia con Quinidina incluyen depresión, midriasis, distorsión en la percepción del color, ceguera nocturna, escotomas, neuritis óptica, pérdida del campo visual, fotosenibilidad, queratopatía y anomalías en la pigmentación de la piel.

SOBREDOSIFICACIÓN

La evaluación y el tratamiento de la sobredosificación con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg se basa en la experiencia con los componentes individuales. El metabolismo de Dextrometorfano es inhibido por Quinidina, por lo que los efectos adversos de sobredosis debido a Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg pueden ser más severos o persistentes en comparación con la sobredosis de Dextrometorfano solo.

Fueron estudiadas combinaciones de dosis de Dextrometorfano/Quinidina conteniendo dosis de Dextrometorfano 6 veces mayores y dosis de Quinidina 12 veces mayores. Los eventos adversos más comunes fueron náuseas leves a moderadas, mareos y dolor de cabeza.

Los efectos adversos más importantes de la sobredosis aguda de Quinidina son arritmia ventricular e hipotensión. Otros signos y síntomas de sobredosis pueden incluir vómitos, diarrea, acúfenos, alta frecuencia de pérdida de audición, vértigo, visión borrosa, diplopía, fotofobia, dolor de cabeza, confusión y delirio. Si bien las dosis terapéuticas de Quinidina para el tratamiento de arritmia cardíaca o malaria son generalmente 10 veces o más altas que la dosis de Quinidina en Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg, arritmia cardíaca potencialmente fatal, incluyendo "torsades de pointes", puede ocurrir con la exposición a Quinidina que es posible con la sobredosis de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg.

Los efectos adversos de sobredosis de Dextrometorfano incluyen náuseas, vómitos, estupor, coma, depresión respiratoria, convulsiones, taquicardia, hipercalcemia y psicosis tóxicas. Otros efectos adversos incluyen convulsiones, síncope, taquicardia, distonía, visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. Dextrometorfano puede causar síndrome de serotonina, y el riesgo se incrementa si la sobredosis, particularmente si se administra con otros agentes serotoninérgicos, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tratamiento de la sobredosis

Aunque los niveles de Quinidina pueden ser medidos, el monitoreo electrocardiográfico del intervalo QTc es un mejor predictor de la arritmia inducida por Quinidina. El tratamiento de la taquicardia ventricular polimórfica hemodinámicamente inestable (incluyendo "torsades de pointes") es la cardioversión inmediata o, si se encuentra colocado un marcapaso o disponible inmediatamente, proveer estimulación inmediata. Luego de la estimulación o cardioversión, deberán tomarse medidas posteriores por la longitud del intervalo QTc. Los factores contribuyentes a la prolongación del intervalo QTc (especialmente la hipocalcemia e hipomagnesemia) deben ser buscados y (si es posible) corregidos agresivamente. La prevención de "torsades de pointes" recurrente puede requerir sobrestimulación sostenida o la administración prudente de isoproterenol (30 – 150 mg/Kg/min).

Debido a la posibilidad teórica de efectos que prolonguen el intervalo QT que puedan ser aditivos a los efectos de Quinidina, otros antiarrítmicos de actividad Clase I (procainamida) o Clase III (sifén) (si es posible) ser evitados.

Si luego de la cardioversión se prolonga el intervalo QTc, entonces la taquiarritmia ventricular polimórfica previa a la cardioversión fue (por definición) "torsades de pointes". En este caso, es improbable que antiarrítmicos Clase Ib del tipo de la idocaina sean de valor, y es probable que otros antiarrítmicos Clase I y Clase III exacerben la situación.

La hipotensión inducida por Quinidina que no es debida a una arritmia, es probable que sea una consecuencia de la vasorrelajación y el bloqueo α -relacionado a Quinidina. El tratamiento de la hipotensión debe estar dirigido a medidas sintomáticas y de apoyo. La repleción del volumen central (posicionamiento Trendelenburg, infusión salina) pueden ser una terapia suficiente, otras intervenciones reportadas como beneficiosas en este contexto son aquellas que incrementan la resistencia vascular periférica, incluyendo catecolaminas agonistas α (norepinefrina).

Quinidina: No han sido reportados estudios adecuados de administración de carbono activado oral en sobredosis de Quinidina en humanos, pero hay información disponible en animales que muestran un aumento significativo de la eliminación sistémica luego de dicha intervención, y hay al menos un caso humano reportado donde la vida media de eliminación de Quinidina en el suero fue aparentemente reducida por repetición de lavajes gástricos. El carbono activado debe ser evitado si el paciente presenta íleo; la dosis convencional es 1 g/Kg, administrado cada 2 a 6 horas como un compuesto acuoso con 8 ml/Kg de agua. Aunque la eliminación renal de Quinidina puede ser teóricamente acelerada con métodos para acidificar la orina, dichos métodos son potencialmente peligrosos y no se ha demostrado su beneficio. No es útil eliminar Quinidina de la circulación mediante diálisis. Luego de la sobredosis de Quinidina, los medicamentos que retrasan la eliminación de Quinidina (cimetidina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos lazoídicos) deben ser retirados a menos que sean absolutamente requeridos.

Dextrometorfano: El tratamiento de la sobredosis de Dextrometorfano debe estar dirigido a medidas sintomáticas y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

GORFETAN, cápsulas duras, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

PRESENTACIÓN

GORFETAN (Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg/Quinidina Sulfato 10 mg): Envases conteniendo 60 cápsulas duras.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57-415

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardieri - Farmacéutica.

Paraguay: Representado por KHARR S.A., Av. Avda. del Chaco 2050 c/ Dr. Vasconcelos, Asunción, Paraguay.

Farm. Mirna Torres, R.P. N° 3057.

En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología, sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelós, Asunción, Paraguay, Tel.: 220 418.

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C. Venta bajo receta médica.

Fecha de última revisión: Abril 2017