



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2226

BUENOS AIRES, 11 ABR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003385-13-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

5. Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de Estados Unidos, país integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 3° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2226

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que asimismo el INAME informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que por expediente N° 1-47-1233-14-1 la firma Tuteur S.A.C.I.F.I.A. presentó el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nros. 1490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2226

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GORFETAN y nombre/s genérico/s DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO-QUINIDINA SULFATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2226

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente, y presentar el Plan de Gestión de Riesgo debidamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado mediante Expediente N° 1-47-1233-14-1, el cual deberá encontrarse aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo. 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la



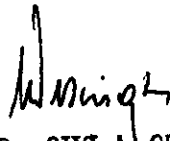
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2226

Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003385-13-8

DISPOSICIÓN N° 2226

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2226

Nombre comercial: GORFETAN

Nombre/s genérico/s: DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO-QUINIDINA  
SULFATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y  
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: VICROFER S.R.L., SANTA ROSA 3676, SAN  
FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES; ACONDICIONAMIENTO  
SECUNDARIO: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., JUAN DE GARAY 842/48, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: GORFETAN.

Clasificación ATC: N07XX59.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de la afectación  
pseudobulbar (APB). La afectación pseudobulbar es secundaria a una variedad  
de otras condiciones neurológicas no relacionadas y se caracteriza por episodios



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2226

frecuentes, repentinos e involuntarios de risa o llanto. Los episodios de APB suelen ocurrir en forma incongruente con el estado emocional subyacente. Los estudios que avalan la efectividad de Dextrometorfano/Quinidina fueron analizados en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y Esclerosis Múltiple (EM). NO se ha demostrado la efectividad y seguridad de Dextrometorfano/Quinidina en otros tipos de labilidad emocional que pueden ocurrir comúnmente, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Concentración/es: 20 mg de DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO, 10 mg de QUINIDINA SULFATO.

5. Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 mg, QUINIDINA SULFATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 13 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 63.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 149 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase Primario: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA CIERRE INVOLABLE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2226

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 2226

Handwritten initials or mark on the left side of the page.

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° 2226

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

**2226**



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**GORFETAN®**

**DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 mg / QUINIDINA SULFATO 10 mg**

**Cápsulas duras**

**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, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Clasificación ATC:** N07XX59. Dextrometorfano combinaciones.

Dextrometorfano actúa como agonista del receptor sigma-1 y como antagonista no competitivo del receptor NMDA. La Quinidina actúa incrementando los niveles plasmáticos de Dextrometorfano mediante una inhibición competitiva del citocromo P450 2D6.

**INDICACIONES**

**GORFETAN®** está indicado para el tratamiento de la afectación pseudobulbar (APB). La afectación 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 con el estado emocional subyacente.

Los estudios que avalan la efectividad de Dextrometorfano / Quinidina fueron realizados en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y Esclerosis Múltiple (EM). No se ha demostrado la efectividad y seguridad de Dextrometorfano / Quinidina en otros tipos de labilidad emocional que pueden ocurrir comúnmente, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Dextrometorfano actúa como agonista del receptor sigma-1 y como antagonista no competitivo del receptor NMDA. La 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 del Dextrometorfano. No se conoce el mecanismo por el cual Dextrometorfano ejerce efectos terapéuticos en pacientes con APB.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

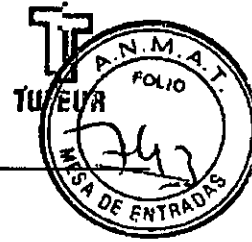
**ALBERTO P. BARROS**  
APODERADO

Febrero / 13

  
**Farm. Jorgelina Ferrini**  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1

2226

**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg****Farmacodinamia**Electrofisiología cardíaca

El efecto de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg / Quinidina Sulfato 10 mg (7 dosis) en la prolongación del intervalo QT fue evaluado en un estudio cruzado, con placebo y control positivo (Moxifloxacina 400 mg), doble ciego (excepto para Moxifloxacina) y aleatorizado, en 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.

El efecto de dosis supratrapéuticas de Dextrometorfano Bromhidrato / Quinidina Sulfato (30 mg/30 mg y 60 mg/60 mg, 7 dosis) en la prolongación del intervalo QTc fue evaluado 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.

**FARMACOCINÉTICA**

Tanto el Dextrometorfano como la Quinidina son metabolizados principalmente por las enzimas hepáticas. La acción farmacológica principal de la Quinidina, en Dextrometorfano Bromhidrato / Quinidina Sulfato es inhibir competitivamente el metabolismo del Dextrometorfano catalizado por CYP2D6 con el fin de incrementar y prolongar las concentraciones plasmáticas de Dextrometorfano (Ver *Uso concomitante de sustratos del CYP2D6, Metabolizadores pobres del CYP2D6, Farmacogenómica*). 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

AbsorciónALBERTO P. BARRIOS  
APODERADO

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 incremento 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.

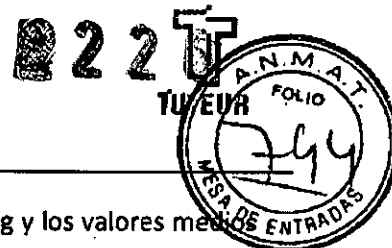
En metabolizadores extensivos, los valores medios de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-12}$  de Dextrometorfano y Dextrofan

Febrero / 13

Farm. Jorgetina Ferrini<sup>2</sup>  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



aumentaron a medida que aumentaba la dosis de Dextrometorfano de 20 a 30 mg y los valores medios de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-12}$  de Quinidina permanecieron en forma similar.

La  $C_{max}$  plasmática media de Quinidina luego de la co-administración 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  $\mu$ g/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 que luego de la administración de los componentes individualmente; Dextrometorfano se une a las proteínas en aproximadamente el 60-70 % y la Quinidina se une a las proteínas en aproximadamente el 80-89 %.

#### Metabolismo y Excreción

Dextrometorfano es metabolizado por el CYP2D6 y la 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 la Quinidina fue de aproximadamente 7 horas.

Existen varios metabolitos hidroxilados de la Quinidina. El metabolito principal de la Quinidina es la 3-hidroxiquinidina. Se considera que el 3-hidroxi metabolito posee, al menos, la mitad de la actividad farmacológicamente activa de la 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 la 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  $\geq$  65 años), administrando Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg / Quinidina Sulfato 30 mg reveló farmacocinéticas similares entre sujetos < 65 años y aquellos  $\geq$  65 años.

##### Pacientes pediátricos

No ha sido estudiada la farmacocinética de Dextrometorfano Bromhidrato / Quinidina Sulfato en niños.

##### Género

Un análisis farmacocinético poblacional basado en datos de 109 pacientes (75 hombres; 34 mujeres) no

Febrero / 13

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

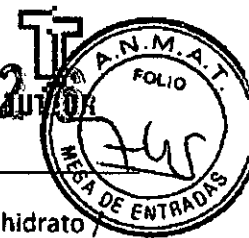
ALBERTO P. DARRAS  
APODERADO

Farma. Doxjelina Ferrini 3  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

222



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 hispánicos, 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 a 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 del Dextrometorfano y la 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  $\mu$ M. Quinidina no inhibió (< 30% de inhibición) las isoenzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos a concentraciones de hasta 5  $\mu$ M. Quinidina inhibió al CYP2D6 con una concentración media inhibitoria máxima ( $IC_{50}$ ) menor a 0,05  $\mu$ M. Tanto el Dextrometorfano como la Quinidina indujeron las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en hepatocitos humanos a concentraciones de hasta 4,8  $\mu$ M.

#### Desipramina (Sustrato del CYP2D6)

La administración concomitante de Dextrometorfano Bromhidrato 30 mg / Quinidina Sulfato 30 mg con el antidepresivo tricíclico 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

Febrero / 13

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

2226



en la exposición a desipramina en el estado estacionario ( $C_{min}$ ) 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 drogas sometidas al metabolismo del CYP2D6 debe ser evaluada para un ajuste apropiado 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 / 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 ( $AUC_{0-12}$ ) y la  $C_{max}$  se incrementaron en 1,5 y 1,4 veces, respectivamente, y la exposición a Quinidina ( $AUC_{0-12}$ ) y la  $C_{max}$  disminuyeron 14% y 18%, respectivamente, y la exposición a paroxetina ( $AUC_{0-24}$ ) y la  $C_{max}$  se incrementaron en 2,3 y 2,0 veces, respectivamente, cuando la paroxetina fue adicionada 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 ( $AUC_{0-24}$ ) 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 dextrofan ( $AUC_{0-12}$ ) y la  $C_{max}$  disminuyeron en un 34% y 33%, respectivamente.

En base a estos resultados, cuando Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg sea prescrito con drogas del tipo de la paroxetina, que inhiben o son ampliamente metabolizadas 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 *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. El 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 dextrofan 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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

pobres). No se espera que la Quinidina contribuya a la efectividad del producto en MPs, pero es posible que ocurran efectos adversos de la Quinidina. En aquellos pacientes donde puede haber un riesgo alto de toxicidad debido a la 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 *Uso concomitante de sustratos del CYP2D6, Metabolizadores pobres del CYP2D6, Farmacocinética*).

**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 éste, 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 monoaminoxidasa (IMAOs) o en pacientes que hayan sido medicados con IMAOs dentro de los 14 días previos, debido al riesgo de interacciones farmacológicas serias 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 *Interacciones farmacológicas*).

**Cardiovascular**

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*).

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

2226



Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg está contraindicado en pacientes medicados con drogas que prolongan el intervalo QT y son metabolizadas por el CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina y pimozida), ya que los efectos sobre el intervalo QT pueden verse incrementados (Ver *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

### Trombocitopenia y otras reacciones de hipersensibilidad

Quinidina puede producir trombocitopenia inmune que puede ser severa 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 la droga, 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 drogas 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 de la droga 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 neumonitis.

### 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 la Quinidina es interrumpida.

### Efectos cardíacos

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg provoca prolongación del intervalo QT 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 drogas 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 conocimiento de enfermedad coronaria arterial o antecedentes de accidente cerebrovascular. HVI y DVI pueden

Febrero / 13

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS

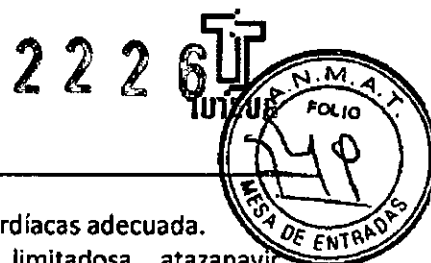
Farm. Virginia Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7



**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



diagnosticarse utilizando electrocardiogramas u otra modalidad de imágenes cardíacas adecuada. Inhibidores fuertes y moderados del CYP3A incluyen, pero no están limitados a, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nelfinavir, 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 drogas asociadas 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

La Quinidina Inhibe al CYP2D6 en pacientes donde el CYP2D6 no se encuentra genéticamente ausente o su actividad farmacológicamente inhibida (ver *Metabolizadores pobres, Farmacocinética, Farmacogenómica*). Debido a su efecto sobre el CYP2D6, la acumulación de la droga y/o la falla en la formación del metabolito activo puede disminuir la seguridad y/o eficacia de drogas utilizadas concomitantemente con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg que son metabolizadas por el CYP2D6 (Ver *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 antidepresivos tricíclicos (como clomipramina e imipramina), puede provocar "síndrome de serotonina", con cambios incluyendo estado mental alterado, hipertensión, intranquilidad, mioclonus, hipertermia, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor (ver *Interacciones farmacológicas, Sobredosificación*).

#### Efectos anticolinérgicos de Quinidina

Realizar monitoreos periódicos por empeoramiento de la condición clínica en miastenia gravis y otras condiciones, que puedan desarrollar reacciones adversas debido a efectos anticolinérgicos.

Febrero / 13

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
APODERADO

Farm. *Argelina Ferrini*  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

8

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

2226



### Metabolizadores pobres del CYP2D6

La Quinidina está destinada a inhibir al CYP2D6 por lo que una mayor exposición al Dextrometorfano puede ser alcanzada en comparación al Dextrometorfano administrado en forma individual (ver *Uso concomitante de sustratos del CYP2D6, Farmacocinética, 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 la Quinidina contribuya a la efectividad del 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 la 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 monoaminoxidasa (IMAOs) o en pacientes que han sido tratados con IMAOs en los 14 días precedentes (ver *Contraindicaciones*).

##### Drogas que prolongan el intervalo QT y son metabolizadas por el CYP2D6

No utilizar con drogas que prolongan el intervalo QT y son metabolizadas por CYP2D6 (por ejemplo tioridazina o pimozida)(ver *Contraindicaciones*).

##### Drogas que prolongan el intervalo QT e inhibidores del CYP3A4 concomitantemente

Recomendar 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 del CYP3A4.

##### 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 drogas que son metabolizadas por el CYP2D6 en forma extensiva puede resultar en la alteración de los efectos de la droga, 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 drogas metabolizadas 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

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

2226



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 la Quinidina. Considerar 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 sistemáticas de otras interacciones farmacológicas con sustratos del CYP2D6, aunque el uso concomitante de dichas drogas fue permitido en estudios clínicos con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg y 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 recomiendan dosis de aproximadamente 35 mg/día.

#### Digoxina

La Quinidina es un inhibidor de la glicoproteína P. La administración concomitante de Quinidina con digoxina, un sustrato de 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 otra droga 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 otras drogas de acción central y alcohol.

#### **Uso en poblaciones específicas**

#### Embarazo

Febrero / 13

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
APODERADO

Fam. *Jorgelina Ferrini*  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

10

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

2226



**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 embriofetalidad. 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 osificación 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

Quando 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/m<sup>2</sup>.

#### Trabajo de parto y parto

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

#### Lactancia

No se conoce si el Dextrometorfano y/o la Quinidina se excretan en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas 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

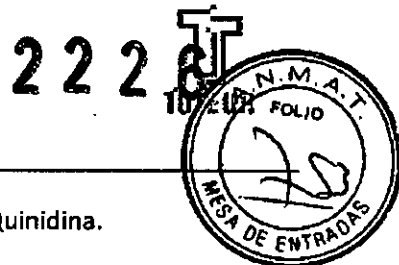
Del número total de pacientes con APB incluidos en los estudios clínicos de Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg, el 14% tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg no incluyeron 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

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



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 droga y dependencia**

Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg es un antagonista de baja afinidad no 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 carcinogenicidad 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 carcinogenicidad 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 12/50 veces la dosis recomendada en humanos de 40/20 mg/Kg/día en una base de mg/m<sup>2</sup>.

##### Mutagénesis

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

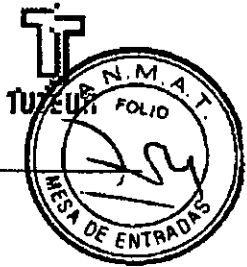
Dextrometorfano fue negativo en ensayos *in vitro* (mutación inversa bacteriana, aberración cromosomal en linfocitos humanos) e *in vivo* (micronúcleos en ratones).

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.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

2226



### 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 12/50 veces la dosis recomendada en humanos en una base de mg/m<sup>2</sup>.

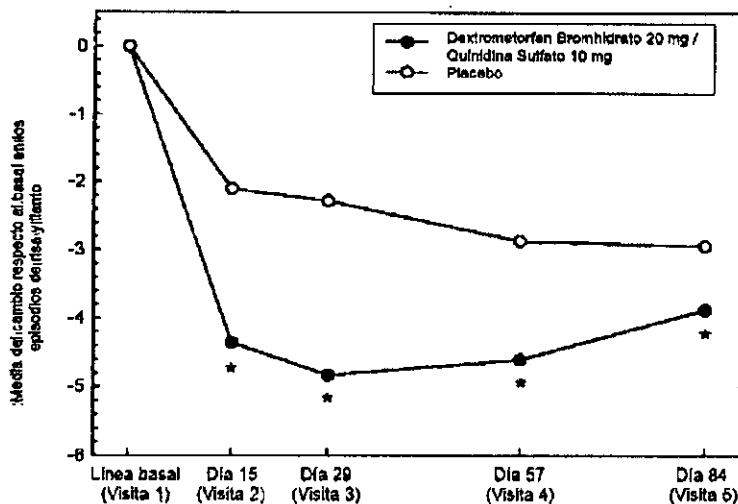
### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

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 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.

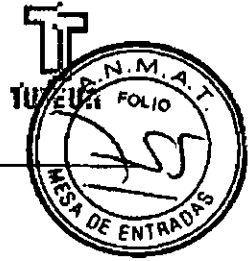
La medida de la respuesta primaria, los episodios de risa y llanto (*Figura 1*), fue significativamente más baja en cada brazo de Dextrometorfano / Quinidina en comparación con el placebo, en base al análisis de la suma de los episodios sobre la fase doble ciego. El criterio de valoración de la respuesta secundaria fue el Centro de Estudios Neurológicos de la Escala de Labilidad (CNS-LS, Center for Neurologic Studies Lability 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 Visita*

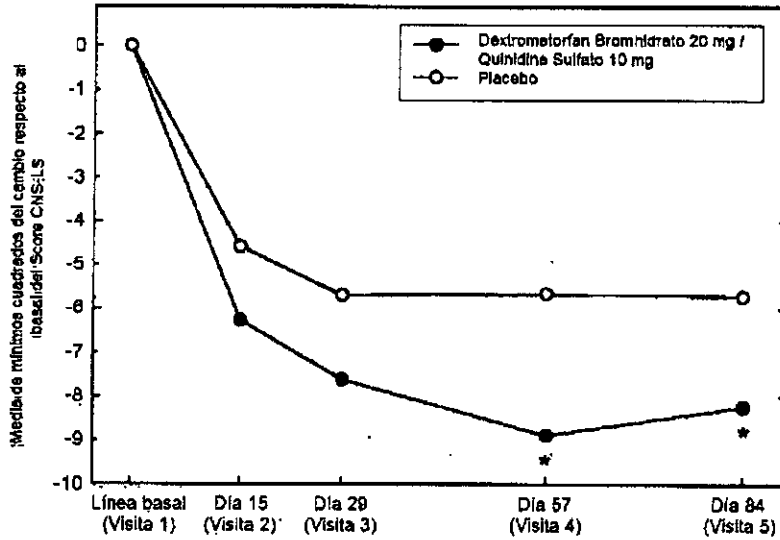


\* Estadísticamente significativo a  $p < 0,5$

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO



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



\* Estadísticamente significativo a  $p < 0,5$

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.

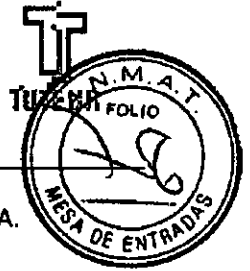
En los estudios controlados fueron inscriptos sólo pacientes con ELA o EM. En los estudios no controlados fueron inscriptos 136 pacientes con APB secundaria a una amplia variedad de condiciones neurológicas subyacentes, incluyendo accidente cerebrovascular (45 pacientes) y lesión cerebral traumática (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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. ~~Jorge Ferrini~~  
Co-Dirección Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

periodo de 12 semanas. Todas las muertes fueron consistentes con la progresión natural del ELA.

**Reacciones adversas que provocaron a la discontinuación**

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia  $\geq 2\%$  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%), caída (1%) y espasmos musculares (2%).

**Reacciones adversas más comunes**

Las reacciones adversas de la droga 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  $\geq 2$  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 una droga no pueden compararse directamente con los índices en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

*Tabla 1: Reacciones adversas de la droga con una incidencia de  $\geq 3\%$  de pacientes y  $\geq 2x$  el placebo en pacientes tratados con Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg por la clasificación por 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	2
Edema periférico	5	1
Infección del tracto urinario	4	1
Influenza	4	1
Gamaglutamiltransferasa aumentada	3	0
Flatulencia	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.



**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**Dextrometorfano

Somnolencia, mareos, nerviosismo o inquietud, náuseas, vómitos y dolor estomacal.

Quinidina

Cinconismo 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 cinconismo 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, fotosensibilidad, 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 del Dextrometorfano es inhibido por la 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, hiperexcitabilidad y psicosis tóxica. Otros efectos adversos incluyen ataxia, nistagmos, distonía, visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. Dextrometorfano puede causar síndrome de serotonina, y el riesgo se incrementa en la sobredosis, particularmente si se administra con otros agentes serotoninérgicos, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Febrero / 13

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

16  
Farm. Virginia Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

222



### 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 sobreestimulación sostenida o la administración prudente de isoproterenol (30 – 150 ng/Kg/min).

Debido a la posibilidad teórica de efectos que prolonguen el intervalo QT que puedan ser aditivos a los efectos de la Quinidina, otros antiarrítmicos de actividad Clase I (procainamida) o Clase III deben (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 lidocaína sean de valor, y es probable que otros antiarrítmicos Clase I y Clase III exacerben la situación.

La hipotensión inducida por la Quinidina que no es debida a una arritmia, es probable que sea una consecuencia de la vasorrelajación y el bloqueo- $\alpha$  relacionado a la Quinidina. El tratamiento de la hipotensión debe estar dirigido a medidas sintomáticas y de apoyo. La repleción del volumen central (posicionamiento Trendelenburg, infusión salina) puede ser una terapia suficiente, otras intervenciones reportadas como beneficiosas en este contexto son aquellas que incrementan la resistencia vascular periférica, incluyendo catecolaminas agonistas- $\alpha$  (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 la 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 la Quinidina de la circulación mediante diálisis. Luego de la sobredosis de Quinidina, las drogas que retrasan la eliminación de Quinidina (cimetidina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos tiazídicos) 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:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Febrero / 13

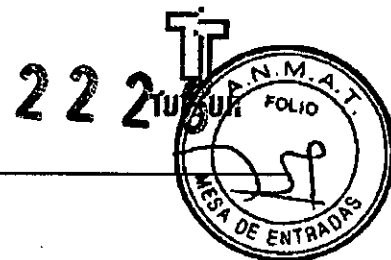
ALBERTO P. BARRIOS  
APODERADO

17

Fern Jorgetina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



- 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 ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

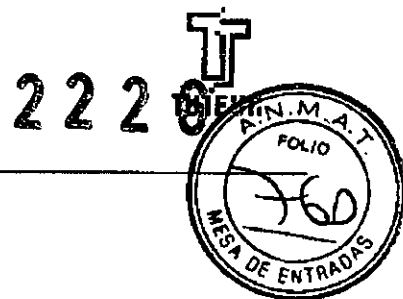
**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

**ALBERTO P. BARROS**  
APODEADO

**GORFETAN®**  
**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



**PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE**

**GORFETAN®**  
**DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 mg / QUINIDINA SULFATO 10 mg**  
**Cápsulas duras**

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria argentina**

**Envase conteniendo 60 cápsulas duras.**

**COMPOSICIÓN**

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

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

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

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

**Lote N°:**

**Fecha de Vencimiento:**

**DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**ELABORADO EN: Santa Rosa 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires.**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

**ALBERTO P. BARRIOS  
APROBADO**

**GORFETAN®**  
**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



**PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA**

**GORFETAN®**  
**DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 mg / QUINIDINA SULFATO 10 mg**  
**Cápsulas duras**

**Industria argentina**

Cada cápsula dura de **GORFETAN®**, contiene: Dextrometorfano Bromhidrato (como monohidrato) 20 mg, Quinidina Sulfato (como dihidrato) 10 mg. Excipientes: c.s.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Certificado N°:

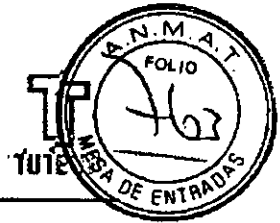
Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

**ALBERTO P. BARROS**  
APROBADO

**GORFETAN®**  
**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**GORFETAN®**  
**DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 mg / QUINIDINA SULFATO 10 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada  
 Industria argentina

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- ♦ Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- ♦ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ♦ Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ♦ Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**Contenido**

1. ¿Qué es **GORFETAN®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **GORFETAN®**?
3. ¿Cómo tomar **GORFETAN®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **GORFETAN®**?
5. Sobredosificación con **GORFETAN®**
6. Conservación de **GORFETAN®**
7. Información adicional de **GORFETAN®**

**1. ¿Qué es **GORFETAN®** y para qué se utiliza?**

**GORFETAN®** es una combinación de dos principios activos:

- El Dextrometorfano actúa sobre el cerebro.
- La Quinidina aumenta la cantidad de Dextrometorfano en el organismo, al bloquear la descomposición del Dextrometorfano en el hígado.

**GORFETAN®** se utiliza para el tratamiento de la labilidad emocional en adultos. La labilidad emocional es un trastorno neurológico caracterizado por episodios de risa y/o llanto involuntarios e incontrolables, que no se corresponden con el estado emocional o de ánimo.

**GORFETAN®** puede ayudar a reducir la frecuencia de los episodios de labilidad emocional.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 ALBERTO P. BARNOS  
 APODERADO

Fany. Jorgetina Ferrini  
 Co - Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg****2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar GORFETAN®?****No tome GORFETAN®:**

- Si es alérgico al Dextrometorfano, Quinidina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en el ítem 7).
- Si tiene antecedentes de niveles bajos de células sanguíneas provocados por la Quinidina, la quinina o la mefloquina (que puede provocar una tendencia a sangrar o a la aparición de hematomas con mayor facilidad de lo habitual).
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática (hepatitis) provocada por la Quinidina.
- Si tiene antecedentes de un trastorno llamado síndrome lupoide provocado por la Quinidina (que puede provocar dolores articulares, exantema cutáneo, sensibilidad excesiva de la piel al sol y sensación de mareo).
- Si ya está tomando medicamentos que contengan Quinidina, quinina o mefloquina. Estos medicamentos se usan para tratar la malaria o problemas de arritmia cardíaca.
- Si tiene un problema cardíaco llamado "bloqueo cardíaco completo" o "síndrome de QT prolongado" o si ha tenido un problema cardíaco llamado "torsades de pointes".
- Si está tomando un medicamento llamado tioridazina, que se usa para enfermedades mentales pero que también puede afectar al corazón.
- Si está tomando, o ha tomado durante las últimas dos semanas, algunos medicamentos para la depresión conocidos como "inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO)", como fenelzina y moclobemida.

Consulte a su médico si no está seguro de si alguna de las excepciones anteriores es aplicable a usted.

**Advertencias y Precauciones****Hable con su médico antes y después de tomar GORFETAN® si:**

- Usted o un miembro de su familia padece actualmente o ha padecido enfermedades o problemas cardíacos. Este medicamento puede provocar cambios en el ritmo cardíaco. Si padece algún problema cardíaco o si actualmente está tomando ciertos medicamentos, **GORFETAN®** puede no ser apropiado para usted, o puede que su médico quiera monitorear su actividad cardíaca cuando empiece el tratamiento con **GORFETAN®**.
- Presenta síntomas como palpitaciones o desmayos, que puedan ser un signo de problemas cardíacos.
- Presenta síntomas de una reacción alérgica como inflamación de la garganta o la lengua, dificultades para respirar, mareo, fiebre, sarpullido o urticaria después de tomar este medicamento.
- Presenta síntomas como hematomas, hemorragias bajo la piel, hemorragias nasales y/o sangrado de las encías, ya que pueden ser signos de un nivel bajo de células sanguíneas llamadas plaquetas (trombocitopenia).
- Presenta síntomas como coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina oscura, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, dolor abdominal y fiebre, ya que pueden ser signos de hepatitis (inflamación del hígado) inducida por fármacos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APOGERADOFarm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

2226

**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

- Padece un trastorno llamado miastenia grave (una enfermedad neuromuscular autoinmunitaria que provoca debilidad muscular y fatiga).
- Si tiene problemas de hígado o riñón. Dependiendo de la gravedad de los problemas, su médico puede decidir si este medicamento es adecuado para usted y realizarle un seguimiento más estrecho de los posibles efectos adversos.
- Si tiene tendencia a caerse. Este medicamento puede provocar mareo y su médico puede querer hablar de las precauciones adecuadas para reducir el riesgo de caídas.
- Si en cualquier momento ha tenido un trastorno grave llamado "síndrome serotoninérgico", que puede ser provocado por algunos medicamentos, por ejemplo, antidepresivos. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen agitación, hipertensión arterial, desasosiego, espasmos musculares y tics, temperatura elevada, sudoración excesiva, escalofríos y temblores.
- Si tiene antecedentes de abuso de fármacos. Su médico realizará un seguimiento estrecho de los signos de mal uso o de abuso de **GORFETAN®**.

*Deje de tomar **GORFETAN®** y solicite asistencia médica inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas anteriores.*

**Niños y adolescentes**

**GORFETAN®** no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años.

**Toma de **GORFETAN®** con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.


*Es muy importante informar a su médico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes ya que estos medicamentos nunca deben tomarse a la vez que **GORFETAN®**:*

- Medicamentos que contienen Quinidina, quinina o mefloquina. Estos medicamentos se usan para tratar la malaria o los problemas de arritmia cardíaca.
- Tioridazina, un medicamento que se usa para el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis, que puede afectar al corazón.
- Algunos medicamentos para la depresión, los llamados "inhibidores de monoamina oxidasa" (IMAO, por ejemplo fenzelina y moclobemida). No tome **GORFETAN®** si ha tomado estos antidepresivos durante las dos últimas semanas y espere al menos 14 días después de dejar de tomar **GORFETAN®** antes de comenzar el tratamiento con un IMAO.

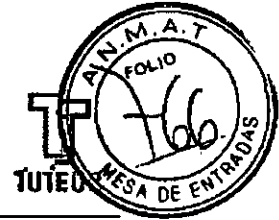
*Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, para que realice un seguimiento de los efectos adversos:*

- Medicamentos que se utilizan para tratar infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol, fluconazol.
- Medicamentos que se utilizan para tratar la infección por VIH y el SIDA, como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir.
- Medicamentos que se utilizan para tratar infecciones bacterianas, como tuberculosis, que contienen claritromicina, telitromicina, eritromicina y rifampicina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APOBLARDO
  
 Fanny Jergellina Ferrini  
 Co - Directora Técnica  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

- Medicamentos que se utilizan para tratar diversos trastornos cardíacos, como diltiazem, verapamilo, digoxina, flecainida y betabloqueantes (como metoprolol).
- Medicamentos que se utilizan para prevenir las náuseas y los vómitos durante la quimioterapia y después de intervenciones quirúrgicas, como aprepitant.
- Ciertos medicamentos que se utilizan para tratar la depresión, como nortriptilina, desipramina, paroxetina, imipramina, amitriptilina y nefazodona.
- Hierba de San Juan, una planta medicinal que se utiliza para tratar la depresión.
- Medicamentos que se utilizan para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, como haloperidol, perfenazina, aripiprazol y clorpromazina.
- Ciertos medicamentos que se utilizan para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en pacientes con trastornos cardíacos y con riesgo de ictus, como ticagrelor y dabigatrán etexilato.
- Tamoxifeno, que se utiliza para tratar o prevenir algunos cánceres.
- Atomexetina, que se utiliza para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).
- Medicamentos para reducir el dolor y/o la tos, como codeína e hidrocodona.
- Medicamentos para tratar la epilepsia o los ataques, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.

Su médico realizará un seguimiento de cerca de los efectos adversos y/o puede tener que ajustar la dosis del otro medicamento o de **GORFETAN®**.

**Toma de GORFETAN® con alimentos, bebidas y alcohol**

No debe tomar jugo de pomelo ni comer pomelo mientras esté tomando **GORFETAN®** ya que puede aumentar la probabilidad de efectos adversos graves.

**Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, o si no está utilizando un método anticonceptivo fiable, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Dado que **GORFETAN®** puede dañar al feto, su uso no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos. Su médico analizará con usted los riesgos y beneficios de usar este medicamento en estas situaciones.

Se desconoce si los principios activos de **GORFETAN®** pasan a la leche materna. Su médico decidirá si debe tomar este medicamento mientras esté amamantando.

**Conducción y uso de máquinas**

**GORFETAN®** puede provocar mareo. Si esto le sucediera, no conduzca ni use máquinas.

**GORFETAN® contiene lactosa**

Si su médico le ha dicho que es usted intolerante a algunos azúcares, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO R. BARROS  
APODERADO

Fam. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**  
**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



### 3. ¿Cómo tomar GORFETAN®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

#### Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes especiales de las dosis de **GORFETAN®** en pacientes de edad avanzada.

#### Cómo tomar GORFETAN®

La cápsula debe tomarse por vía oral (por la boca) con o sin alimento aproximadamente a la misma hora todos los días. Cuando esté tomando 2 cápsulas cada 24 horas, deben transcurrir aproximadamente 12 horas entre las dosis.

#### Si toma más GORFETAN® del que debe

Si ha tomado más cápsulas de las que debe, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Las reacciones adversas que se observan con este medicamento pueden producirse con mayor frecuencia y empeorar, y su médico puede realizarle algunas pruebas y un seguimiento más estrecho.

#### Si olvidó tomar GORFETAN®

Si olvidó tomar 1 o más cápsulas, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora habitual y asegúrese de que pasen aproximadamente 12 horas entre dos dosis.

#### Si interrumpe el tratamiento con GORFETAN®

No deje de tomar este medicamento sin consultar a su médico primero, aunque empiece a sentirse mejor. Interrumpir el tratamiento puede provocar la reaparición de los síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de GORFETAN®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados. Sin embargo, algunos efectos adversos pueden ser graves y requerir tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta síntomas graves como agitación hipertensión arterial, desasosiego, espasmos musculares y tics, temperatura elevada, sudoración excesiva, escalofríos y temblores. Pueden ser un signo de un trastorno grave llamado "síndrome serotoninérgico".

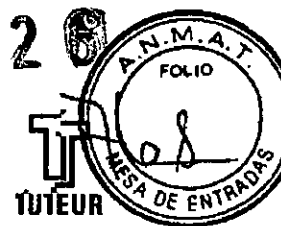
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. DIARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**

**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



Informe inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- Excesiva rigidez muscular (espasticidad)
- Respiración excesivamente lenta o superficial (depresión respiratoria) y/o coloración azulada de la piel.

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son trastornos gastrointestinales (como diarrea, náuseas), trastornos del sistema nervioso (como mareo, dolor de cabeza, somnolencia) y fatiga.

**Si experimenta cualquiera de los efectos anteriores, deje de tomar las cápsulas e informe a su médico inmediatamente**

A continuación se incluye un listado de todos los demás efectos adversos:

**Efectos adversos frecuentes**

(Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Diarrea, náuseas
- Mareo, dolor de cabeza, somnolencia
- Fatiga

**Efectos adversos poco frecuentes**

(Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución del apetito
- Ansiedad
- Alteración del sentido del gusto (disgeusia), somnolencia (hipersomnolia), espasticidad muscular, desmayo (síncope), caída
- Cinetosis (mareos por movimiento), zumbidos de oídos (tinnitus)
- Problemas cardíacos, como pulsaciones lentas, rápidas o irregulares o resultados anormales durante un electrocardiograma (ECG – prolongación de QT)
- Dolor abdominal, estreñimiento, boca seca, flatulencia, molestias estomacales, vómitos
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (GGT, AST, ALT)
- Sarpullido
- Espasmos musculares
- Debilidad (astenia), irritabilidad

**Raros**

(Pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Pérdida del apetito (anorexia)
- Rechinar los dientes (bruxismo), confusión, estado de ánimo deprimido, depresión, desorientación (por ejemplo dificultades para estimar el tiempo, la dirección y reconocer personas y lugares), despertar de madrugada, poca expresividad emocional, alucinaciones, impulsividad, indiferencia, insomnio, desasosiego, alteraciones del sueño
- Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, problemas del lenguaje (disartria), disfunción del movimiento, sensación de hormigueo o entumecimiento (parestesia), pérdida de las sensaciones o de la función de los miembros inferiores (paraparesia), sedación
- Visión doble, visión borrosa

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
APCCLABDO

Farma Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®****Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**

- Ataque cardíaco (infarto de miocardio), palpitaciones cardíacas
- Hemorragia nasal, dolor de garganta, respiración excesivamente lenta o superficial (depresión respiratoria), secreciones nasales y bostezos
- Heces anormales, indigestión, inflamación del recubrimiento del estómago (gastritis), entumecimiento y sensación anormal en la boca, dolor rectal, lengua seca
- Cálculos de vesícula, aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, prueba de la función hepática anormal
- Enrojecimiento de la piel (eritema), sudoración excesiva (hiperhidrosis), pérdida de sensación o entumecimiento de la cara, sudoración nocturna
- Rigidez musculoesquelética, dolor muscular (mialgia), dolor de cuello, dolor en las extremidades
- Micción anormalmente frecuente durante el día
- Disfunción sexual
- Molestias en el pecho, escalofríos, sensación de calor, alteración de la marcha (dificultad para caminar), enfermedad pseudogripal; fiebre, disminución de la saturación de oxígeno
- Fracturas óseas (lesiones del sistema esquelético)

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**5. Sobredosificación con GORFETAN®**

Los síntomas de la sobredosis de Dextrometorfano incluyen náuseas, vómitos, estupor, coma, depresión respiratoria, ataques, taquicardia, hiperexcitabilidad y psicosis tóxica. Otros efectos incluyen pérdida de coordinación de los movimientos (ataxia), movimientos oculares involuntarios (nistagmo), contracción excesiva de los músculos (disonía), visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. El Dextrometorfano puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Los síntomas de la sobredosis de Quinidina incluyen arritmia cardíaca e hipotensión arterial, y también pueden incluir vómitos, diarrea, zumbidos en los oídos, pérdida de la audición a frecuencias altas, vértigo, visión borrosa, visión doble, mayor sensibilidad en los ojos a la luz, dolor de cabeza, confusión y delirio (caracterizado por pérdida de atención, mala memoria, desorientación, trastornos del habla).

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concurra al Hospital más cercano o comuníquese 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

**6. Conservación de GORFETAN®**

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
APOBLADOFam. Vergelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**GORFETAN®**  
**Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg**



## 7. Información adicional de GORFETAN®

### Composición

Los principios activos son:

Cada cápsula de GORFETAN® contiene Dextrometorfano Bromhidrato (como monohidrato) 20 mg y Quinidina Sulfato (como dihidrato) 10 mg.

Los demás componentes son: Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio.

### Presentación

GORFETAN® (Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg / Quinidina Sulfato 10 mg), se presenta en envases conteniendo 60 cápsulas duras.

**Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:**

**011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar)**

**o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>**

**o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234**

**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 MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°**

**Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.**

**Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**

**Elaborado en: Santa Rosa 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires.**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRON  
APODERADO

Farm. **Doña Gelina Fernini**  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003385-13-8

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2226 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GORFETAN

§, Nombre/s genérico/s: DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO-QUINIDINA SULFATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO: VICROFER S.R.L., SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES; ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., JUAN DE GARAY 842/48, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

↑



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: GORFETAN.

Clasificación ATC: N07XX59.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de la afectación pseudobulbar (APB). La afectación 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 con el estado emocional subyacente. Los estudios que avalan la efectividad de Dextrometorfano/Quinidina fueron analizados en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y Esclerosis Múltiple (EM). NO se ha demostrado la efectividad y seguridad de Dextrometorfano/Quinidina en otros tipos de labilidad emocional que pueden ocurrir comúnmente, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Concentración/es: 20 mg de DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO, 10 mg de QUINIDINA SULFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 mg, QUINIDINA SULFATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 13 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 63.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 149 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase Primario: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA CIERRE INVIOLABLE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **57415**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de **11 ABR** de **2014**, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

**M** DISPOSICIÓN (ANMAT) N° **2226**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.