



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7287

BUENOS AIRES, 05 JUL 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003791-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZINEXAN / DEXTROMETORFANO - QUINIDINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, BROMHIDRATO DE DEXTROMETORFANO 20,00 mg - SULFATO DE QUINIDINA 10,00 mg, aprobada por Certificado N° 57.703.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del

✓

JP
/



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

"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

DISPOSICIÓN N°
DISPOSICIÓN N°

7 2 8 1

Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZINEXAN / DEXTROMETORFANO - QUINIDINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, BROMHIDRATO DE DEXTROMETORFANO 20,00 mg - SULFATO DE QUINIDINA 10,00 mg, los nuevos proyectos de prospectos de fojas 41 a 91, desglosando de fojas 41 a 57.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°
7 2 8 1

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.703, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003791-16-5

DISPOSICIÓN N°

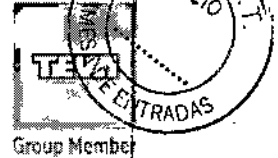
Jfs

7 2 8 1


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



7287



PROYECTO DE PROSPECTO

**ZINEXAN
DXTROMETORFANO - QUINIDINA
Cápsulas**

05 JUL 2016

Industria Argentina
Archivada

Venta Bajo Receta

FORMULA

Cada cápsula contiene:	
Bromhidrato de Dextrometorfano	20,00 mg
Sulfato de Quinidina	10,00 mg
Excipientes	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Tratamiento sintomático del Síndrome Pseudobulbar (Código ATC: R05DA09 y C01BA01).

INDICACIONES

ZINEXAN es un producto combinado que contiene bromhidrato de dextrometorfano (un antagonista poco competitivo del receptor NMDA: ácido N-metil-D-aspartico y agonista del receptor sigma-1) y sulfato de quinidina (un inhibidor del citocromo CYP450 2D6) indicado para el tratamiento del Síndrome Pseudobulbar. Este síndrome se caracteriza por episodio súbito e involuntario de risa o llanto. Estos episodios son incongruentes o desproporcionados respecto al estado emocional basal. Esta condición ocurre en pacientes con distintas patologías o lesiones neurológicas.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES


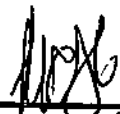
Mecanismo de acción

Dextrometorfano (DM) es un agonista del receptor sigma-1 y un antagonista de los receptores NMDA poco competitivo. Quinidina aumenta los niveles plasmáticos de dextrometorfano mediante la inhibición, en forma competitiva, del citocromo P450 2D6, que cataliza un camino importante de biotransformación para dextrometorfano. Se desconoce el mecanismo por el cual dextrometorfano tiene efectos terapéuticos en pacientes con Síndrome Pseudobulbar.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg de sulfato de quinidina (por 7 dosis) en la prolongación QTc fue evaluado en un estudio QT, doble ciego, aleatorio, (excepto por moxifloxacino) controlado con placebo y control de referencia positivo (400 mg de moxifloxacino) con grupos cruzados en 50 hombres y mujeres normales y sanos con un genotipo metabolizador rápido CYP2D6. Los cambios

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



7 2 8 ' 7



Group Member



promedio en QTcF fueron 6,8 ms para 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg sulfato de quinidina y 9.1 para el control de referencia positivo (moxifloxacino). La diferencia promedio máxima (95% de límite de confianza superior) del placebo luego de la corrección básica fue de 10,2 (12,6) ms. Esta dosis de prueba es adecuada para representar la exposición del estado estable en pacientes con un fenotipo de metabolizador rápido CYP2D6.

Los efectos de las dosis supra-terapéuticas de bromhidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina (30mg/30mg y 60mg/60 mg, por 7 dosis) en una prolongación QTc fueron evaluados en un estudio clínico con diseño doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, con grupos cruzados, con un grupo adicional de control positivo de etiqueta abierta (400 mg de moxifloxacino) en 36 voluntarios sanos. Las diferencias promedio máximas (95% de límite de confianza superior) del placebo luego de la corrección básica fueron 10,2 (14,6) y 18,4 (22,7) ms siguiendo las dosis de bromhidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina 30mg/30mg y 60mg/60 mg, respectivamente. Las dosis supra-terapéuticas son adecuadas para representar aumentos de exposición debido a interacciones entre fármacos y mal funcionamiento de los órganos.

Farmacocinética

ZINEXAN contiene dextrometorfano y quinidina, los cuales son metabolizados en principio por enzimas hepáticas. La acción farmacológica principal de quinidina en ZINEXAN es inhibir competitivamente el metabolismo de dextrometorfano catalizado por CYP2D6 para aumentar y prolongar las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano.

Se realizaron estudios con los componentes individuales de ZINEXAN en sujetos sanos para determinar la cinética de dosis individuales y dosis múltiples de bromhidrato de dextrometorfano en combinación con sulfato de quinidina, administrados en forma oral. El aumento en los niveles de dextrometorfano apareció aproximadamente como una dosis proporcional cuando la dosis de bromhidrato de dextrometorfano aumentó de 20 mg a 30 mg en la presencia de 10 mg de sulfato de quinidina.



Absorción

Siguiendo las dosis simples y de combinación repetidas de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg de sulfato de quinidina, los sujetos tratados con bromhidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina experimentaron un aumento de aproximadamente 20 veces más en la exposición de dextrometorfano en comparación con dextrometorfano sin quinidina.

Siguiendo las dosis repetidas de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg de sulfato de quinidina y 20 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg de sulfato de quinidina (ZINEXAN), se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de dextrometorfano aproximadamente 3 a 4 horas luego de la dosificación y concentraciones plasmáticas máximas de quinidina, aproximadamente 1 a 2 horas luego de la dosificación.

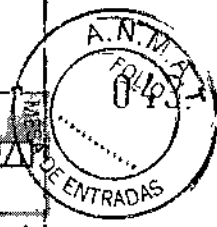
En metabolizadores rápidos, los valores promedio de Cmax y AUC0-12 de dextrometorfano y dextrofrano aumentaron al mismo tiempo que el dextrometorfano aumentó de 20 a 30 mg y los valores promedio de Cmax y AUC0-12 de quinidina fueron similares.

La Cmax plasmática promedio de quinidina, siguiendo una administración conjunta de dos veces diarias de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg de sulfato

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



281



de quinidina en pacientes con Síndrome Pseudobulbar, fue entre 1 a 3% de las concentraciones requeridas para la eficacia antiarrítmica (2 a 5 mcg/mL). La combinación dextrometorfano y quinidina puede ser tomada sin considerar las comidas ya que los alimentos no afectan, de manera significativa, la exposición de dextrometorfano y quinidina.

Distribución

Luego de la administración de la combinación dextrometorfano y quinidina, la unión a proteínas, permanece esencialmente igual que después de la administración de los componentes individuales; dextrometorfano está unido a proteínas, aproximadamente, en un 60-70% y quinidina está unida a proteínas, aproximadamente, en un 80-89%.

Metabolismo

ZINEXAN es un producto combinado que contiene bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina. El dextrometorfano es metabolizado por CYP2D6 y quinidina es metabolizada por CYP3A4.

Eliminación

Luego de la administración en metabolizadores rápidos de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina, la eliminación de la vida media de dextrometorfano fue de aproximadamente 13 horas y la eliminación de la vida media de quinidina fue de aproximadamente 7 horas.

Existen varios metabolitos hidroxilados de quinidina. El metabolito de quinidina más importante es 3-hidroquinidina. 3-hidroquinidina se considera que es, farmacológicamente, al menos la mitad activa que quinidina con respecto a los efectos cardíacos tales como la prolongación QT.


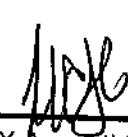
Cuando el pH de la orina es menor a 7, alrededor del 20% de quinidina administrada no cambia en la orina, pero esta fracción cae, como mínimo, 5% cuando la orina es más alcalina. La depuración renal involucra tanto a la filtración glomerular como a la secreción tubular activa, moderada por la reabsorción tubular (dependiente del pH).

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Se evaluó la capacidad potencial del dextrometorfano y quinidina para inhibir o inducir al citocromo P450 in vitro en microsomas humanos. El dextrometorfano no inhibió (< 20% de inhibición) ninguna de las isoenzimas evaluadas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos en concentraciones de hasta 5 microM. La quinidina no inhibió (< 30% de inhibición) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A4 microsomas humanos en concentraciones de hasta 5 microM. La quinidina inhibió CYP2D6 con una concentración inhibitoria de la mitad del máximo (IC50) de menos de 0.05 microM. Ni el dextrometorfano ni la quinidina indujeron CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en hepatocitos humanos en concentración de hasta 4.8 microM.

Desipramina (sustrato de CYP2D6)

La administración conjunta de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina con el antidepresivo tricíclico desipramina, un sustrato de CYP2D6, en una dosis de 25 mg una vez por día en 13 voluntarios sanos, resultó en un aumento de aproximadamente 8 veces en la exposición de desipramina en estado estable (Cmin) en comparación con desipramina administrada sola. Por lo tanto, la administración concomitante de la combinación dextrometorfano y quinidina y fármacos bajo un metabolismo CYP2D6 debería ser evaluada para un ajuste de

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



7287



dosis apropiado o para seleccionar una medicación alternativa si la medicación concomitante depende principalmente del metabolismo de CYP2D6 y tiene un índice terapéutico relativamente estrecho, o si se apoya en CYP2D6 para la conversión a una especie activa.

Paroxetina (inhibidor y sustrato de CYP2D6)

Se estudió la administración conjunta de paroxetina (inhibidora de la recaptación de serotonina selectiva) y una dosis de combinación mayor de dextrometorfano/quinidina (30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina) en 27 voluntarios sanos. El Grupo 1 (N=14) recibió 20 mg de paroxetina una vez por día durante 12 días más 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina dos veces por día durante 8 días. El Grupo 2 (N=13) recibió 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina dos veces por día más 20 mg de paroxetina una vez por día, durante 12 días. La exposición de dextrometorfano (AUC₀₋₁₂) y C_{max} aumentó en 1,5 veces y 1,4 veces, respectivamente, y la exposición de quinidina (AUC₀₋₁₂) y C_{max} aumentó en 1,4 veces y 1,3 veces, respectivamente, y la exposición de dextrometorfano (AUC₀₋₁₂) y C_{max} disminuyó en 14% y 18%, respectivamente, y la exposición de paroxetina (AUC₀₋₁₂) y C_{max} aumentó en 2,3 veces y 2,0 veces, respectivamente, cuando se agregó paroxetina a la dosis de combinación de dextrometorfano/quinidina en estado estable (Grupo 2).

Cuando se agregó la dosis de combinación de dextrometorfano/quinidina a la paroxetina en estado estable (Grupo 1), la exposición de paroxetina (AUC₀₋₂₄) y C_{max} aumentó en 1,7 veces y 1,5 veces, respectivamente, mientras que la exposición de dextrometorfano y de quinidina no cambió significativamente y la exposición de dextrometorfano (AUC₀₋₁₂) y C_{max} disminuyó en 34% y 33%, respectivamente.

En base a estos resultados, cada vez que se prescriba la combinación dextrometorfano y quinidina junto con fármacos como la paroxetina que inhiben o son metabolizados, en gran parte, por CYP2D6, se debe prestar atención al inicio del tratamiento con una dosis más baja. Por lo tanto, la dosis de paroxetina se puede ajustar en base a la respuesta clínica; sin embargo, no se recomienda una dosis mayor a 35mg/día.

Receptor antagonista NMDA (memantina)

Se realizó un estudio de interacción de fármacos entre una dosis de combinación mayor de dextrometorfano/quinidina (30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina) y 20 mg/día de memantina para investigar las interacciones de farmacocinética y farmacodinámica en 52 sujetos sanos. Tanto dextrometorfano como memantina son antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que teóricamente resultaría en un efecto aditivo en los receptores NMDA y potencialmente en un aumento de incidencia de efectos adversos. No hubo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y dextrometorfano ni antes ni después de la administración de memantina. Las concentraciones plasmáticas de quinidina aumentaron en un 20-30% cuando se agregó memantina a 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina.

Estudios de interacciones de transporte in vitro

Con base en los resultados de los estudios de inhibición del transportador, no se esperan interacciones droga contra droga, relacionados a la inhibición de DM sobre P-gp (P-glicoproteína), OATP1B1^a, OATP1B3^a, OCT2^b, OAT1^c, OAT3^c o BSEP^d

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--



7 2 8 7



durante el tratamiento con la combinación de DM/Q. Se ha demostrado que el dextrometorfano es un inhibidor leve / moderado del transportador de OCT1^b in vitro. La relevancia clínica de esta observación para fármacos que son sustratos OCT1, como la metformina, se desconoce.

Sobre la base de citas bibliográficas, no se esperan interacciones fármaco-fármaco como resultado de la inhibición de la quinidina por parte de OATP1B1^a, OCT1^b, OCT2^b, OAT3^c, BSEP^d, MATE1^e y MATE2-K^e.

^aOATPnXy: familia de polipéptidos de transporte de aniones orgánicos (organic-anion transporting polypeptide family)

^bOCTn: transportadores de cationes orgánicos (organic-cation transporters)

^cOATn: transportadores de aniones orgánicos (organic-anion transporters)

^dBSEP: bomba de exportación de sal biliar (bile salt export pump)

^eMATEn: múltiples fármacos y la toxina de extrusión n (multidrug and toxin extrusion protein)

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada inicial de ZINEXAN es una cápsula diaria por boca durante los primeros siete días de tratamiento. A partir del octavo día de tratamiento, la dosis diaria debería ser de un total de dos cápsulas por día, administrando una cápsula cada 12 horas.

La necesidad de un tratamiento continuo debería ser re-analizada en forma periódica, ya que algunos pacientes demuestran una mejoría de los síntomas.

CONTRAINDICACIONES

Quinidina y fármacos relacionados

ZINEXAN contiene quinidina, y no debería ser utilizada, en forma concomitante, con otros fármacos que contengan quinidina, quinina o mefloquina.

Hipersensibilidad

ZINEXAN está contraindicado en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por ZINEXAN, quinidina, quinina o mefloquina, hepatitis, depresión de la médula ósea o un síndrome parecido al lupus. ZINEXAN también está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a dextrometorfano (por ejemplo, erupciones, urticaria).

IMAOs


ZINEXAN está contraindicado en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o en pacientes que hayan tomado IMAOs 14 días antes debido al riesgo de sufrir una posible interacción fatal de fármacos, lo que incluye el síndrome serotoninérgico. Esperar 14 días luego de haber dejado de tomar ZINEXAN antes de comenzar con IMAOs.

Cardiovascular

ZINEXAN está contraindicado en pacientes con un intervalo QT prolongado, síndrome congénito QT prolongado, antecedentes sugestivos de taquicardia "Torsades des points" o de insuficiencia cardíaca.

ZINEXAN está contraindicado en pacientes que reciben fármacos que prolongan el QT y que estén metabolizados por CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina o pimozida) pues pueden aumentar los efectos en el intervalo QT.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



7287



Group Member



ZINEXAN está contraindicado en pacientes con un bloqueo auriculoventricular (AV) completo sin un marcapasos implantado o pacientes con un alto riesgo de sufrir un bloqueo AV completo.

ADVERTENCIAS

ZINEXAN sólo es adecuado para el tratamiento del Síndrome Pseudobulbar (SPB), no para otras causas de inestabilidad emocional. El SPB 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 involuntarios e incongruentes o desproporcionados al estado de ánimo o estado emocional del paciente. Antes de iniciar el tratamiento con ZINEXAN los pacientes deben ser evaluados completamente para confirmar el diagnóstico de la SPB. Para dicho diagnóstico es central la presencia de una condición neurológica subyacente conocida que pueda causar el SPB, 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 causar trombocitopenia mediada por el sistema inmune que puede ser severa o fatal. Puede no haber síntomas previos o directamente no tener síntomas como trombocitopenia, mareos, escalofríos, fiebre, náuseas, y vómitos. ZINEXAN debe ser interrumpido inmediatamente si ocurre una trombocitopenia, a menos que claramente no esté relacionada con fármacos, ya que el uso continuo aumenta el riesgo de sufrir una hemorragia fatal. De forma similar, no se debería volver a comenzar a tomar ZINEXAN en pacientes sensibilizados, debido a que pueden ocurrir episodios más rápidos y más severos de trombocitopenia que el episodio original. ZINEXAN no debería ser usado si existen dudas de una trombocitopenia mediada por el sistema inmune de fármacos estructuralmente relacionados lo que incluye quinina y mefloquina, ya que puede ocurrir una sensibilidad cruzada. Generalmente, pero no siempre, una trombocitopenia asociada a quinidina se soluciona dentro de unos pocos días de discontinuación del fármaco.


Quinidina también se asocia con un síndrome parecido al lupus lo que incluye poliartritis, a veces con una prueba positiva de anticuerpos antinuclear. Otras asociaciones incluyen, erupciones, broncoespasmos, linfadenopatía, anemia hemolítica, vasculitis, uveítis, edema angioneurótico, agranulocitosis, síndrome sicca, mialgia, aumento de los niveles de las enzimas séricas osteo-musculares y neumonitis.

Hepatotoxicidad

Se ha comprobado la existencia de hepatitis, lo que incluye hepatitis granulomatosa, en pacientes que reciben quinidina, generalmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Un síntoma presente puede ser la fiebre y trombocitopenia u otros signos de hipersensibilidad. La mayoría de los casos remiten cuando se suspende quinidina.

Efectos cardíacos

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--



7 2 8 7



ZINEXAN causa una prolongación de QTc dosis-dependiente. La prolongación QT puede causar taquicardia "Torsades des points" (un tipo de taquicardia ventricular), aumentando el riesgo y el nivel de prolongación de dicho intervalo. Cuando se inicia un tratamiento con ZINEXAN en pacientes con riesgo de una prolongación QT y taquicardia ventricular, se debería realizar un electrocardiograma (ECG) del intervalo QT en el inicio y 3-4 horas después de la primera dosis. Esto incluye a los pacientes que concomitantemente toman/comienzan un tratamiento con fármacos que prolongan el intervalo QT o que son inhibidores CYP2D6 fuertes o moderados, y pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o disfunción ventricular izquierda (DVI). Es más probable que HVI y DVI estén presentes en pacientes con hipertensión crónica, enfermedad coronaria conocida o antecedentes de un ataque cardíaco. Se puede diagnosticar HVI y DVI realizando un ecocardiograma o cualquier otra modalidad de imagen cardíaca adecuada.

Reevaluar el ECG si cambian los factores de riesgo de arritmia durante el curso del tratamiento con ZINEXAN. Los factores de riesgo incluyen el uso concomitante de los fármacos asociados con la prolongación QT, anormalidad de electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia, antecedentes familiares de anormalidad QT.

La hipopotasemia y la hipomagnesemia se deben corregir antes de iniciar tratamiento con ZINEXAN y deberían ser controladas durante el tratamiento.

Si los pacientes que toman ZINEXAN experimentan síntomas que pueden indicar la ocurrencia de arritmias cardíacas, por ejemplo, síncope o palpitaciones, se debe discontinuar el uso de ZINEXAN y el paciente debe ser evaluado.

Uso concomitante de sustratos CYP2D6

Quinidina en ZINEXAN inhibe CYP2D6 en pacientes en los que CYP2D6 no está ausente genéticamente o su actividad no está farmacológicamente inhibida.

Debido a este efecto en CYP2D6, la acumulación de un fármaco original y/o la falta de formación activa de metabolitos pueden disminuir la seguridad y/o eficacia de fármacos usados de forma concomitante con ZINEXAN que son metabolizados por CYP2D6.



Mareos

ZINEXAN puede causar mareos. Se deben tomar precauciones para reducir el riesgo de desmayos y caídas, particularmente en pacientes con una incapacidad motriz que afecta la marcha o con antecedentes de desmayos y caídas. En un ensayo controlado de la combinación dextrometorfano y quinidina, el 10% de los pacientes con la combinación dextrometorfano y quinidina y el 5% con placebo, experimentaron mareos.

Síndrome serotoninérgico

Cuando se usa con SSRIs (como fluoxetina) o antidepresivos tricíclicos (como cloripramina o imipramina), ZINEXAN puede causar el "síndrome serotoninérgico", con cambios que incluyen la alteración del estado mental, hipertensión, intranquilidad, mioclonos, hipertermia, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblores.

Si estos síntomas ocurren el tratamiento debe ser discontinuado.

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



7 2 8 11



Group Member



Efectos anticolinérgicos de quinidina

Controlar por si empeora en miastenia grave u otras condiciones que pueden ser afectadas de forma adversa por efectos anticolinérgicos.

Metabolizadores lentos de CYP2D6

El componente quinidina de ZINEXAN tiene como fin inhibir CYP2D6 para poder obtener una mayor exposición a dextrometorfano en comparación a cuando dextrometorfano se administra de forma individual. Aproximadamente, el 7 -10% de caucásicos y 3-8% de afroamericanos no tienen la capacidad de metabolizar sustratos CYP2D6 y se clasifican en metabolizadores lentos. No se espera que el componente quinidina de ZINEXAN contribuya a la efectividad de ZINEXAN en metabolizadores lentos, pero todavía es posible sufrir efectos adversos. En aquellos pacientes que pueden estar en riesgo de sufrir una toxicidad significativa debido a quinidina, se debe tomar en consideración estudiar el genotipo para determinar si son metabolizadores lentos, antes de tomar cualquier decisión en relación al tratamiento con ZINEXAN.

PRECAUCIONES

Empleo concomitante de otras sustancias

IMAOs

No usar ZINEXAN con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o en pacientes que han tomado IMAOs dentro de los 14 días precedentes.

Fármacos que prolongan QT y que son metabolizados por CYP2D6

No usar con fármacos que prolonguen intervalos QT y que estén metabolizados por CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina o pimozida).

Fármacos que prolongan el QT e Inhibidores concomitantes CYP3A4



Se recomienda realizar un ECG en pacientes que estén tomando fármacos que prolonguen el intervalo QT y en pacientes que tomen inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4.

Inductores enzimáticos hepáticos: La quinidina se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores CYP3A4 fuertes o moderados incluyen, entre otros, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, 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 de droga. Esto puede reducir la efectividad de ZINEXAN.

SSRIs y antidepresivos tricíclicos

El uso de ZINEXAN con SSRIs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) o antidepresivos tricíclicos aumenta el riesgo de padecer el "síndrome serotoninérgico".

Sustrato CYP2D6

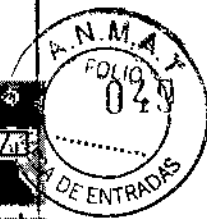
 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



7 2 8 1



Group Member



La administración conjunta de ZINEXAN con fármacos que están sujetos a un metabolismo amplio de CYP2D6 puede derivar en una alteración de los efectos de los fármacos debido a la acumulación de fármacos original y/o la falta de formación de metabolitos. Los tratamientos con medicamentos que son metabolizados, en principio, por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico relativamente estrecho deberían iniciarse con dosis bajas si el paciente está recibiendo ZINEXAN, simultáneamente. Si se agrega ZINEXAN al régimen del tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado en principio por CYP2D6, se debería considerar la necesidad de una modificación de la dosis del medicamento original. La medida en la cual las interacciones de CYP2D6 puedan causar problemas clínicos dependerá de la farmacocinética del sustrato involucrado.

En el caso de los fármacos cuyas acciones son mediadas por los metabolitos producidos por CYP2D6 (por ejemplo, codeína e hidrocodona, cuyos efectos analgésicos y antitusivos parecen ser mediados por morfina y por hidromorfona, respectivamente), puede no ser posible obtener los beneficios clínicos deseados en presencia de ZINEXAN debido a la inhibición de CYP2D6 mediada por quinidina. Se debe considerar un tratamiento alternativo con ZINEXAN cuando esté clínicamente indicado.

Las interacciones de fármacos con desipramina y paroxetina han sido estudiadas en ensayos clínicos controlados con una combinación de dosis mayor de dextrometorfano/quinidina (30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina) que ZINEXAN; los resultados de los estudios aparecen a continuación.

No se han investigado, de forma sistemática, otras interacciones de fármacos con sustratos de CYP2D6, a pesar de que el uso concomitante de dichos fármacos fue permitido en ensayos clínicos con la combinación dextrometorfano y quinidina y en ensayos clínicos con formulaciones de dosis mayores de dextrometorfano/quinidina.

Desipramina (sustrato de CYP2D6)

El antidepresivo tricíclico desipramina se metaboliza, en principio, por CYP2D6. Se realizó un estudio de interacción de fármacos con una dosis de combinación mayor de dextrometorfano (30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina) y 25 mg de desipramina. La dosis de combinación de dextrometorfano/quinidina aumentó aproximadamente 8 veces los niveles del estado estable de desipramina. Si se prescriben, en forma concomitante, ZINEXAN y desipramina, la dosis inicial de desipramina debería ser notablemente reducida. La dosis de desipramina puede ser luego ajustada en base a la respuesta clínica; sin embargo, no se recomienda una dosis mayor a 40mg/día.

Paroxetina (inhibidor y sustrato de CYP2D6)

Cuando se agregó una dosis de combinación de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg. de sulfato de quinidina a paroxetina en estado estable, la exposición de paroxetina (AUC₀₋₂₄) aumentó en 1,7 veces y C_{max} aumentó en 1,5 veces. La dosis de paroxetina puede entonces ajustarse en base a la respuesta clínica; sin embargo, no se recomienda una posología mayor a 35 mg/día.

Digoxina

La quinidina es un inhibidor de la glicoproteína P. La administración concomitante de quinidina con digoxina, sustrato de glicoproteína P, desemboca en niveles de

IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



7 2 8 1



Group Member



digoxina que pueden ser, como máximo, duplicados. Las concentraciones plasmáticas de digoxina deberían ser controladas de cerca en pacientes que toman ZINEXAN, en forma concomitante y la dosis de digoxina debería ser reducida, según sea necesario.

Alcohol

Al igual que con cualquier otro fármaco que actúa sobre el sistema nervioso central, se deberá usar con cuidado ZINEXAN en combinación con cualquier otro fármaco de acción central y alcohol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas de duración en el ratón transgénico Tg.rasH2, dextrometorfano y quinidina, de forma individual y juntas, en dosis orales de hasta 100/100 mg/kg/día no mostraron ninguna evidencia de potencial carcinogénico.

En un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas, se administró dextrometorfano/quinidina en dosis de 0/0, 5/100, 20/100, 50/100, 50/0, 0/100 mg/kg/día. No se observaron tumores biológicamente significativos.

La dosis más alta evaluada (50/100 mg/kg/día) es de aproximadamente 12/50 veces la dosis recomendada en humanos (RHD) de 40/20 mg/día en una base de mg/m².

Mutagénesis

El dextrometorfano/quinidina dio negativo en un ensayo de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos.

El dextrometorfano dio negativo en un ensayo in vitro (ensayo de retromutación bacteriana, aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos) e in vivo (micronúcleos de ratón).

Trastornos de fertilidad

Cuando se administró oralmente dextrometorfano/quinidina (0/0, 5/100, 15/100, y 50/100 mg/kg/día) a ratas machos y hembras antes y durante el apareamiento y hasta el día 7 de gestación en las hembras, no se observó ningún efecto en la fertilidad hasta la dosis más alta evaluada, que es de aproximadamente, 12/50 veces la RHD en una base de mg/m².

Embarazo

Embarazo categoría C: no existen estudios adecuados y bien controlados de la combinación dextrometorfano y quinidina en mujeres embarazadas. En los estudios orales realizados en ratas y en conejos, una combinación de dextrometorfano/quinidina demostró una toxicidad de desarrollo, lo que incluye la teratogenicidad (conejos) y mortalidad embrionaria, cuando fue administrado en animales embarazados. Debería usarse ZINEXAN durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo del feto.

Datos de animales

Cuando se administró dextrometorfano/quinidina en forma oral (0/0, 5/100, 15/100, y 50/100 mg/kg/día) a ratas embarazadas durante el periodo de organogénesis, se observaron muertes embrionarias y fetales en las dosis más altas evaluadas y también se observó la reducción de la osificación del esqueleto en todas las dosis. La dosis más baja evaluada (5/100 mg/kg/día) es aproximadamente 1/50 veces la dosis recomendada en humanos (RHD) de 40/20 mg/día en "mg/m²".


IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



7 2 8 1



La administración oral (0/0, 5/60, 15/60, y 30/60 mg/kg/día) en las conejas embarazadas durante la organogénesis resultó en un incremento de la incidencia de las malformaciones fetales en todas las dosis evaluadas menos en la más baja. La dosis sin efecto (5/60 mg/kg/día) es de aproximadamente 2/60 veces la RHD en "mg/m²".

Cuando se administró dextrometorfano/quinidina en forma oral (0/0, 5/100, 15/100, y 30/100 mg/kg/día) a ratas hembras durante el embarazo y la lactancia, disminuyó la supervivencia de la cría y su peso en todas las dosis y se observó un retraso en el desarrollo de las crías en las dosis medias y altas. La dosis más baja evaluada (5/100 mg/kg/día) es de aproximadamente 1/50 veces el RHD en "mg/m²".

Trabajo de parto y Parto

Los efectos de la combinación dextrometorfano y quinidina en el trabajo y en el parto son desconocidos.

Madres lactantes

Es incierto si dextrometorfano y/o quinidina se excretan en la leche humana. Debido a que varios fármacos se eliminan en la leche humana, se debe tener mucho cuidado cuando ZINEXAN se administra en una madre lactante.

Empleo en pediatría y adolescencia

No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación dextrometorfano y quinidina en pacientes menores de 18 años.

Empleo en ancianos

La farmacocinética de dextrometorfano/quinidina no ha sido investigada de forma sistemática en ancianos (con una edad > 65 años) a pesar de que estas personas fueron incluidas en el programa clínico. Un análisis de farmacocinética poblacional de 170 personas (148 sujetos < 65 años de edad y 22 sujetos ≥ 65 años de edad) a las que se les administró 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina revelaron una farmacocinética similar a la de los sujetos < 65 años de edad y aquellos de ≥ 65 años de edad.

Género



Un análisis de farmacocinética poblacional basado en información de 109 sujetos (75 hombres; 34 mujeres) no mostró diferencias de género aparentes en la farmacocinética de ZINEXAN.

Raza

Un análisis de farmacocinética poblacional de raza con 109 sujetos (21 caucásicos; 71 hispánicos; 18 negros) no mostró diferencias de raza aparentes en la farmacocinética de ZINEXAN.

Empleo en pacientes con disfunción renal

En un estudio de una dosis de combinación de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina de dos veces por día en 12 sujetos con una insuficiencia renal (6 de cada uno) leve (CLCR 50-80 mL/min) o moderada (CLCR 30-50 mL/min) en comparación con 9 sujetos saludables (de igual género, edad, y rango de peso que los sujetos con la insuficiencia renal), los sujetos mostraron una pequeña diferencia en la farmacocinética de quinidina o dextrometorfano en comparación con los sujetos saludables. Por lo tanto, no se

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--



7 2 8 7



Group Member

requiere un ajuste de la dosis en personas con una insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado la combinación dextrometorfano y quinidina en pacientes con una insuficiencia renal grave.

Empleo en pacientes con disfunción hepática

En un estudio de una dosis de combinación de 30 mg de bromhidrato de dextrometorfano/30 mg de sulfato de quinidina de dos veces por día en 12 sujetos con una insuficiencia hepática leve o moderada (como lo indica el método de Child-Pugh) en comparación con 9 sujetos saludables (de igual género, edad, y rango de peso que los sujetos con la insuficiencia hepática), los sujetos con una insuficiencia hepática moderada mostraron similar AUC, Cmax y depuración de dextrometorfano en comparación con los sujetos saludables. La insuficiencia hepática leve a moderada tuvo un pequeño efecto en la farmacocinética de quinidina. Los pacientes con una insuficiencia moderada mostraron un aumento en la frecuencia de efectos adversos. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de dosificación en los pacientes con una insuficiencia hepática leve y moderada, a pesar de que se debería considerar un control adicional para búsqueda de reacciones adversas. La depuración de quinidina no se ve afectada por la cirrosis hepática a pesar de que haya un aumento en el volumen de distribución que conlleva a un aumento en la eliminación de la vida media. Ni dextrometorfano solo ni la combinación dextrometorfano y quinidina han sido evaluados en pacientes con una insuficiencia hepática grave.

Fármaco genómica

El componente de quinidina de la combinación dextrometorfano y quinidina tiene como objetivo inhibir CYP2D6 para que se pueda alcanzar una mayor exposición a dextrometorfano en comparación a la administración de dextrometorfano sólo. Aproximadamente, el 7-10% de caucásicos y 3-8% de afroamericanos no tienen la capacidad de metabolizar sustratos CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos.



No se espera que el componente quinidina de la combinación dextrometorfano y quinidina contribuya a la efectividad de ZINEXAN en metabolizadores lentos, pero todavía es posible sufrir efectos adversos. En aquellos pacientes que pueden estar en riesgo de sufrir una toxicidad significativa debido a quinidina, se debe tomar en consideración estudiar el genotipo para determinar si son metabolizadores lentos, antes de tomar cualquier decisión en relación al tratamiento con ZINEXAN.

Efecto en la habilidad para manejar y usar máquinas

Dado que existen potenciales efectos relacionados con el Sistema Nervioso Central como somnolencia, mareos o problemas de visión bajo tratamiento con ZINEXAN, no se deben manejar u opera máquinas si ocurren estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

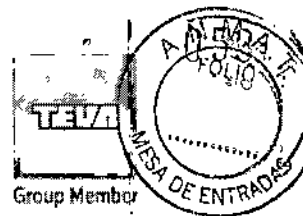
Un total de 946 pacientes con Síndrome Pseudobulbar participaron en cuatro estudios de Fase 3 (controlados y no controlados) y recibieron al menos una dosis del producto combinado de bromhidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina en distintas dosis, (algunas dosis recomendadas o superiores a las dosis recomendadas). De estos pacientes, 393 fueron expuestos, al menos, 180 días y 294 fueron expuestos, al menos, un año. La exposición media consistió en 168 días.

IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
---	--



7 2 8 7



Los ensayos controlados incluyeron solo a pacientes con ELA o EM. Los estudios no controlados incluyeron 136 pacientes con Síndrome Pseudobulbar de menor importancia que una gran variedad de condiciones neurológicas subyacentes lo que incluye ataques cardíacos (45 pacientes) y lesión cerebral traumática (23 pacientes). En consecuencia, los pacientes con otras enfermedad neurológicas subyacentes pueden experimentar otras reacciones adversas no descriptas a continuación.

Ensayos clínicos experimentales

Un estudio de 12 semanas controlado con placebo evaluó la combinación dextrometorfano y quinidina (20 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg sulfato de quinidina) (N=107) y una combinación de 30mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg sulfato de quinidina (N=110) en comparación con placebo (N=109).

Aproximadamente el 60% de los pacientes tenía ELA y el 40% EM. Los pacientes tenían entre 25 y 80 años de edad con una edad promedio de 51 años. Tres (3) pacientes con ELA en cada grupo del tratamiento de fármacos y 1 paciente con ELA en el grupo de placebo murieron durante el periodo de 12 semanas controlado con placebo. Todos los fallecimientos fueron consistentes con la progresión natural de ELA.

Reacciones adversas que provocan discontinuación

Las reacciones adversas que son comúnmente informadas (incidencia $\geq 2\%$ y mayor que el placebo) que provocan la discontinuación de la dosis de dos veces diarias de 20 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg sulfato de quinidina fueron espasticidad muscular (3%), falla respiratoria (1%), dolor abdominal (2%), astenia (2%), mareos (2%), desmayos (1%) y espasmos musculares (2%).

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ de pacientes que recibieron una dosis de dos veces diarias de 20 mg de bromhidrato de dextrometorfano/10 mg sulfato de quinidina, y a una incidencia de $\geq 2\%$ veces de pacientes que recibieron placebo en ensayos clínicos a corto plazo en ELA y en EM se indican en la Tabla 1. Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente distintas, los porcentajes de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los porcentajes en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica clínica.

Tabla 1: Reacciones adversas con una incidencia de $\geq 3\%$ de pacientes y $\geq 2x$ de placebos en pacientes tratados con la combinación dextrometorfano y quinidina por "Clase Órgano/Sistema y Término Preferido".

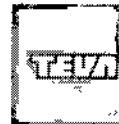
	Dextrometorfano/quinidina N=107 %	Placebo N=109 %
Diarrea	13	6
Mareos	10	5
Tos	5	2
Vómitos	5	1
Astenia	5	2
Edema periférico	5	1

IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



7 2 8 7



Group Member



Infección urinaria	4	1
Gripe	4	1
Aumento de gama glutamil transpeptidasa	3	0
Flatulencias	3	1

Exposición prolongada con la combinación dextrometorfano y quinidina

La experiencia en ensayos clínicos de etiqueta abierta es consistente con el perfil seguro observado en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Experiencia de seguridad en componentes individuales

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con el uso de los componentes individuales de ZINEXAN, dextrometorfano y quinidina, en la experiencia post-marketing. Dado que estas reacciones son informadas de forma voluntaria por parte de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma certera su frecuencia o establecer una relación causal con respecto a la exposición a los fármacos.

Dextrometorfano

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

Quinidina



El "quinismo" es generalmente un signo de toxicidad crónica de quinidina, pero puede estar presente en pacientes sensibles luego de una única dosis moderada de cientos de miligramos. El "quinismo" se caracteriza por náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, acúfenos, pérdida de la audición, vértigo, visión borrosa, diplopía, fotofobia, confusión y delirio.

Las convulsiones, la aprehensión y la ataxia son signos que han sido informados con el tratamiento con quinidina, pero no está claro si fueron, simplemente, resultado de hipotensión e hipoperfusión cerebral consecuentes en pacientes que están siendo tratados por indicaciones cardiovasculares. Las reacciones psicóticas agudas han sido informadas luego de una primera dosis de quinidina, pero estas reacciones parecen ser extremadamente raras. Otras reacciones adversas ocasionalmente informadas con tratamiento con quinidina incluyen depresión, midriasis, percepción del color distorsionada, nictalopía, escotoma, neuritis óptica, pérdida del campo visual, fotosensibilidad, queratopatía y pigmentación de la piel anormal.

ABUSO DE FÁRMACOS Y DEPENDENCIA

ZINEXAN es un antagonista de los receptores NMDA poco competitivo y de baja afinidad y agonista del receptor sigma-1 que no ha sido estudiado sistemáticamente en animales o humanos por su capacidad de abuso, tolerancia, o dependencia física. Sin embargo, ZINEXAN es un producto combinado que contiene bromhidrato de dextrometorfano y sulfato de quinidina y se han reportado casos de abuso de dextrometorfano, mayormente en adolescentes.

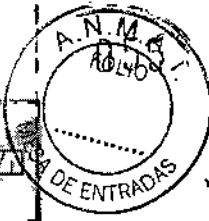
Mientras los ensayos clínicos no revelaron un comportamiento de búsqueda de fármacos, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia la medida en la que ZINEXAN será mal utilizada,

 IVAX Argentina S.A. ROSANA B. COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	 IVAX Argentina S.A. ALFREDO WEBER Gerente General Apoderado
--	--

4



7287



desviada y/o abusada una vez en el mercado. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de abuso de fármacos deberían ser observados de cerca en búsqueda de signos de mal uso o abuso de ZINEXAN (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos de dosis, un comportamiento de búsqueda de fármacos).

SOBREDOSIFICACION

La evaluación y el tratamiento de sobredosis de ZINEXAN se basan en la experiencia con componentes individuales, dextrometorfano y quinidina. El metabolismo del componente dextrometorfano de ZINEXAN es inhibido por el componente de quinidina, por lo que los efectos adversos de sobredosis debido a ZINEXAN pueden ser más graves o más persistentes en comparación con una sobredosis de dextrometorfano sólo.

Durante el desarrollo de ZINEXAN se estudiaron las combinaciones de dosis de dextrometorfano/quinidina que contienen una dosis de dextrometorfano hasta 6 veces más alta y una dosis de quinidina 12 veces más alta. Los efectos adversos más comunes son náuseas, mareos y dolor de cabeza leves a moderados.

Los efectos adversos más importantes de sobredosis aguda de quinidina son arritmias ventriculares e hipotensión. Otros signos y síntomas de sobredosis pueden incluir vómitos, diarrea, acúfenos, gran frecuencia de pérdida de la audición, vértigo, visión borrosa, diplopía, fotofobia, dolor de cabeza, confusión y delirio.

Mientras que 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 ZINEXAN, pueden ocurrir arritmias cardíacas potencialmente fatales, lo que incluye taquicardia "Torsades des points", en exposiciones a quinidina posibles con una sobredosis de ZINEXAN.

Los efectos adversos de sobredosis de dextrometorfano incluyen náuseas, vómitos, estupor, coma, depresión respiratoria, convulsiones, taquicardia, hiper-excitación y psicosis tóxica. Otros efectos adversos incluyen ataxia, nistagmo, distonia, visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. Dextrometorfano puede causar el síndrome serotoninérgico. Este riesgo aumenta en casos de sobredosis, particularmente, si se toma con otros agentes serotoninérgicos, SSRIs o antidepresivos tricíclicos.

Tratamiento de sobredosis

A pesar de que los niveles séricos de quinidina se pueden medir, el control con ecocardiograma del intervalo QTc es un mejor pronosticador de la arritmia inducida por quinidina. El tratamiento de la taquicardia ventricular polimórfica hemodinámicamente inestable (incluyendo la "Torsades de pointes") es cardioversión o sobre-estimulación inmediata (si ya está colocado un marcapasos cardíaco o está inmediatamente disponible). Luego de la colocación del marcapasos o de la cardioversión, el manejo es guiado por la duración del intervalo QTc. Se deben buscar y corregir agresivamente —si es posible— los factores que contribuyen a la prolongación de QTc (especialmente hipopotasemia e hipomagnesemia). La prevención de la recurrencia de una taquicardia "Torsades de pointes" puede


IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



7 2 8 7



Group Member



requerir sobre-estimulación continua del marcapasos o la administración cautelosa de isoproterenol (30-150 ng/kg/min).

Debido a la posibilidad teórica de que los efectos que prolongan QT pueden ser aditivos a aquellos de la quinidina, otros antiarrítmicos con actividades Clase I (procainamida) o Clase III deben ser evitados, de ser posible.

Si se prolonga el intervalo QTc posterior a la cardioversión, entonces la taquiarritmia ventricular polimórfica previa a la cardioversión era (por definición) una taquicardia "Torsades de pointes". En este caso, antiarrítmicos clase Ib como lidocaína no son probablemente de valor y otros antiarrítmicos Clase I y Clase III, probablemente exacerben la situación.

La hipotensión inducida por quinidina que no se debe a una arritmia es, probablemente, una consecuencia de un bloqueo α relacionado con quinidina y vasodilatación. El tratamiento de la hipotensión debería estar dirigido a medidas sintomáticas y de apoyo. La repleción del volumen central (posición de Trendelenburg, infusión salina) puede ser un tratamiento suficiente; en este contexto, otras intervenciones beneficiosas son aquellas que aumentan la resistencia vascular periférica, incluyendo catecolaminas α -agonistas (norepinefrina).

Quinidina: no se han informado estudios adecuados de carbón vegetal activado, administrado de forma oral, en sobredosis humanas de quinidina, pero existe información animal que muestra mejoría significativa de la eliminación sistémica siguiendo esta intervención y hay al menos un caso humano informado en el que la eliminación de la vida media de la quinidina sérica fue aparentemente acortada por repetidos lavados gástricos. Se debería evitar el carbón vegetal activado si hay una obstrucción intestinal; la dosis convencional es de 1 gramo/kg, administrada cada 2 a 6 horas como una pasta aguada con 8 mL/kg de agua de la canilla. A pesar de que la eliminación renal de quinidina pueda ser teóricamente acelerada por maniobras para acidular la orina, dichas maniobras son potencialmente peligrosas y no tienen beneficios comprobados. La quinidina no se elimina de forma útil de la circulación mediante diálisis. Luego de una sobredosis de quinidina, los fármacos que retrasan la eliminación de quinidina (cimetidina, inhibidores de anhidrasa carbónica, diurético tiazídico) deberían ser suspendidos a menos que sea completamente necesario.

Dextrometorfano: el tratamiento de sobredosis de dextrometorfano debería estar dirigido a medidas sintomáticas y de apoyo.


En caso de ingestión accidental, avisar inmediatamente al médico. 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 Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperaturas menores de 30°C.

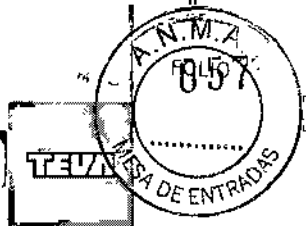
PRESENTACIONES


IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



7 2 8 1



Group Member

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 cápsulas, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 57.703

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:



IVAX Argentina S.A.
ROSANA B. COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado