*2014 — Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Ministerio de Salud Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 7325

BUENOS AIRES, 16 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010411-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FEINARDON / TETRABENAZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TETRABENAZINA 25,00 mg aprobada por Certificado Nº 56.089.

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 Nº: 5904/96 y Circular ANMAT Nº 004/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

A.f





Ministerio de Salud Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

7325

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 108 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada FEINARDON / TETRABENAZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TETRABENAZINA 25,00 mg, aprobada por Certificado Nº 56.089 y Disposición Nº 1069/11, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 4 a 16, 18 a 39 y 41 a 62 para los prospectos, de fojas 18 a 26, 41 a 49 y 64 a 72, para la información para el paciente y de fojas 17, 40 y 63, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1069/11 los prospectos autorizados por las fojas 4 a 16, los





Ministerio de Salud Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 7325

rótulos autorizados por las fojas 17 y la información para el paciente autorizada por las fojas 18 a 26, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.089 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010411-14-1

DISPOSICIÓN Nº

7325

Dr. OTTO A. ORSINGHER Sub Administrator Nacional

Jfs

3





ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...7...3..2..5.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.089 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FEINARDON / TETRABENAZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, TETRABENAZINA 25,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1069/11.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-008557-10-9.-

| | DATO A MODIFICAR | | | DATO AU | TORIZADO | MODIFICACION | |
|---|------------------|---------|----|------------|-------------|----------------------------|-----|
| | | | | HASTA L | A FECHA | AUTORIZADA | ╝ |
| | Prospectos, | rótulos | e | Anexo de | Disposición | Prospectos de fs. 4 a 16, | , |
| į | información | para (| el | N° 0035/13 | 2 | 18 a 39 y 41 a 62, | , |
| Ŧ | paciente | | | | | corresponde desglosar de | |
| | | | | | | fs. 4 a 16. Rótulos de fs. | .] |
| Ì | | | | | | 17, 40 y 63, corresponde | ڊ |
| 1 | | | | | | desglosar fs. 17. | . [|
| | | | | ! | | Información para j el | H |
| | | | | | | paciente de fs. 18 a 26, | , |
| | | | | | | 41 a 49 y 64 a 72, | , |
| ļ | | | | | | corresponde desglosar de | 2 |
| | | | | | <u>-</u> | fs. 18 a 26 | |





Ministerio de Salud Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos A.N.M.A.7.

"2014 — Año de Homenaje al Alminante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

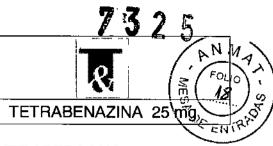
Expediente Nº 1-0047-0000-010411-14-1

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

7325

Dr. OTTO A. ORSINGHER Sub Administrator Nacional



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE / PERSONA A CARGO DEL CUIDADO

¿Qué necesita saber acerca de Feinardon® / Tetrabenazina?

¿Cuál es la información más importante acerca de Feinardon®?

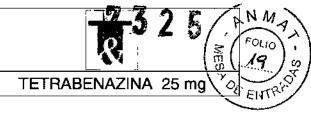
- Feinardon® es un medicamento prescripto para tratar los movimientos involuntarios de la enfermedad de Huntington. Los movimientos involuntarios, también llamados corea, son una de las principales características de la enfermedad de Huntington.
- Debe tomar Feinardon® exactamente según las indicaciones de su médico.
 Tome la dosis prescripta de Feinardon® a la hora correcta cada día. Nunca tome más Feinardon® que lo indicado por su médico.
- La dosis de Feinardon® se incrementará lentamente hasta alcanzar una dosis que reduzca la corea y sea bien tolerada. Puede aparecer somnolencia, ansiedad, parkinsonismo (estos síntomas incluyen ligero temblor, rigidez del cuerpo, dificultad para moverse o mantener el equilibrio), depresión y dificultad al tragar.
- Feinardon® no cura la causa de la corea.
- Feinardon® no trata otros síntomas de la enfermedad de Huntington, como problemas para pensar o con las emociones.
- No se conoce el efecto de Feinardon® en niños.
- Feinardon® no está indicado en pacientes con la enfermedad de Huntington que están deprimidos o cuya depresión no se encuentra tratada adecuadamente.
- Feinardon® no está indicado en pacientes con pensamientos de suicidio.
- Feinardon® puede incrementar el riesgo de desarrollar depresión o pensamientos suicidas o de actuar en base a esos pensamientos.

La depresión, los pensamientos suicidas o el suicidio puede ocurrir en pacientes con enfermedad de Huntington. Las posibilidades de que esos cambios de humor o comportamiento puedan ocurrir se incrementan en pacientes tratados con Feinardon®. Todos los pacientes tratados con Feinardon® deben ser observados de cerca debido a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos suicidas o intentos de

TUTEUR SA.C.I.F.I.A.

Farm: Jorgelina Ferrini Co - Directora Técnica TUTEUR S.A.C. LELA

4



suicidio. Esto es especialmente importante cuando se comienza con la terapia de Feinardon® o con los cambios de dosis de Feinardon®.

INFORME A SU MÉDICO DE INMEDIATO SI SE SIENTE DEPRIMIDO O TIENE PENSAMIENTOS DE SUICIDIO DURANTE EL TRATAMIENTO CON FEINARDON®

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario. No deje de tomar Feinardon® sin antes consultar primero con su médico.

Llame a su médico para obtener consejo médico sobre los efectos secundarios. Usted puede reportar efectos secundarios a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) 0800-333-1234

¿Cuáles son los signos de que puede estar deprimido o en riesgo de suicidio?

- · Se siente triste o tiene ataques de llanto.
- No está interesado en ver a sus amigos o en hacer actividades que disfrutaba.
- Está durmiendo en mayor o menor medida de lo habitual.
- · Se siente poco importante.
- Se siente culpable.
- Se siente desamparado, sin esperanza.
- Está más irritable, enojado o agresivo de lo habitual.
- Esta más o menos hambriento de lo habitual o nota un gran cambio en el peso de su cuerpo.
- · Tiene problemas para prestar atención.
- Se siente cansado o somnoliento todo el tiempo.
- Tiene pensamientos sobre lastimarse o terminar con su vida.

¿Qué debo hacer si tengo estos síntomas?

Comuníquese con su médico de inmediato si se deprime o desarrolla alguno de los signos detallados anteriormente. Hable con su médico acerca de esto, especialmente si sus síntomas son nuevos, si empeoran o está preocupado por ellos.

¿Qué es Feinardon® / Tetrabenazina?

Feinardon® es un medicamento que se administra vía oral para tratar los movimientos involuntarios de la enfermedad de Huntington. Los movimientos involuntarios, también

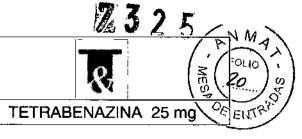
H

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

APODERADO

Farm. Vorgelina Ferrini Co - Directora Técnica TUTEUR S.A.C. LELA.

2 de 9



denominados corea, son la principal característica de la enfermedad de Huntington, Estos movimientos son típicamente rápidos, espasmódicos e irregulares y pueden dificultar el caminar o quedarse quieto.

Feinardon® puede reducir la corea durante el tratamiento. En estudios clínicos, Tetrabenazina redujo la corea en más de la mitad de las personas que la recibieron. Feinardon® no cura la causa de la corea y no trata otros síntomas de la enfermedad de Huntington, como problemas para pensar o con las emociones.

¿Quién no debe tomar Feinardon®?

Algunas personas no deben tomar Feinardon®. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas.

No debe tomar Feinardon® si:

- Está triste (deprimido) la mayor parte del tiempo. Puede aumentar la depresión mientras está tomando Feinardon®.
- La medicina que está tomando para la depresión no ha ayudado lo suficiente.
- Piensa o habla sobre lastimarse o terminar con su vida (suicidio). Mientras está tomando Feinardon® puede ser más propenso a pensar en acabar con su vida.
- Tiene problemas de hígado.
- Está tomando inhibidores de monoaminooxidasas (MAO), reserpina o medicamentos que contienen reserpina.

Deben transcurrir por lo menos 20 días desde la interrupción de reserpina antes de comenzar con Feinardon®.

Si no está seguro de si está tomando inhibidores MAO o medicamentos que contienen reserpina, consulte con su médico o farmacéutico.

Antes de comenzar a tomar Feinardon®

Informe a su médico acerca de sus problemas de salud

Informe a su médico acerca de su condición médica, incluyendo cualquier problema de salud que tenga o haya tenido en el pasado. Tomar Feinardon® puede empeorar algunas condiciones de salud. Informe a su médico si presenta alguna de las siguientes condiciones:

Farm. Vorgelina Ferrini Co - Directora Técnica

TUTEUR S.A.C.IFIA



Condiciones emocionales o mentales

- Tristeza o depresión.
- · Pensamientos o intentos de suicidio pasados.
- Nerviosismo o ansiedad.
- fra o agitación.
- Problemas de salud mental.

Condiciones físicas

- Problemas de hígado.
- Alergia a alguno de los componentes de Feinardon® comprimidos.
 Feinardon® contiene el principio activo Tetrabenazina. También contiene los siguientes excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, talco, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio.
- Cáncer de mama o historia de cáncer de mama.
 Feinardon® puede elevar los niveles de la hormona prolactina. Un alto nivel de prolactina puede afectar algunos tipos de cáncer de mama.
- Tiene un latido irregular del corazón (arritmia cardiaca).
- Está embarazada o con planes de embarazo.
 No se conoce el efecto de Feinardon® en el feto.
- Está amamantando.
 No se conoce si Feinardon® pasa a la leche materna.

Informe a su médico y farmacéutico que medicamentos está tomando Es muy importante que informe a su médico y farmacéutico que medicamentos está tomando, incluyendo medicamentos prescriptos, no prescriptos, vitaminas y productos herbales.

Feinardon® puede interactuar con algunos medicamentos, a veces causando serios efectos adversos. Si toma ciertos medicamentos, su médico puede realizar una modificación en la dosis de Feinardon®.

Tenga conocimiento de los medicamentos que toma. Haga una lista de todos ellos y sus dosis para informar a su médico. Mientras está tomando Feinardon®, hable con su médico antes de:

- Empezar a tomar una nueva droga.
- Cambiar la dosis de cualquiera de sus medicamentos.

TUTEUR S.A.C.DF.I.A.

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

4 de 9

A



Dejar de tomar cualquiera de sus medicamentos.

¿Cómo debo tomar Feinardon®?

Feinardon® es un comprimido que se administra vía oral. Puede tomarlo con o sin comida. La concentración de Feinardon® es de 25 mg/comp.

Debe tomar Feinardon® exactamente como le indicó su médico. Nunca debe tomar más o menos de lo prescripto por su médico. Tome la dosis prescripta a la hora correcta cada día.

Discontinuación o interrupción de Feinardon®

- Antes de comenzar el tratamiento con Feinardon®, debe hablar con su médico acerca de cómo actuar si olvida tomar una dosis. Si ha olvidado una dosis previa y es tiempo de la próxima, no duplique la dosis.
- Si usted dejó de tomar Feinardon®, la corea puede volver o empeorarse en el plazo de 12 a 18 horas después de su última dosis.
- Informe a su médico si dejó de tomar Feinardon® por más de 5 días. No tome otra dosis hasta que hable con su médico.

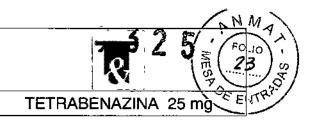
Primeros pasos con Feinardon®

- Cuando comience a tomar Feinardon®, su médico incrementará la dosis cada semana. Seguirá este esquema durante varias semanas hasta que usted y su médico encuentren la dosis que pueda tolerar y reduzca la corea.
- Su médico comenzará con una dosis baja de Feinardon®: 12,5 mg cada mañana durante la primera semana.
- La segunda semana, el médico incrementará su dosis diaria de Feinardon® a 25 mg: 12,5 mg a la mañana y 12,5 mg 12 horas después, por la noche.
- Si su dosis diaria es incrementada a 37,5 mg o 50 mg, necesitará tomar
 Feinardon® 3 veces al día.
- Si su médico cree que debe tomar más de 50 mg de Feinardon® por día, deberá realizarse un análisis de sangre para evaluar si la dosis es segura para usted.
- Para la mayoría de los pacientes, la dosis diaria máxima recomendada es 100 mg. Para algunos pacientes, la dosis máxima diaria podrá ser de 50 mg.

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

Farm. Vorgelina Ferrini Co - Directora Técnica TUTEUR S.A.C.!.FI.A.

Sp



Durante el tratamiento con Feinardon®

Debido a que uno de los efectos adversos más comunes de Feinardon® es la somnolencia (sedación), tome las siguientes precauciones:

- No conduzca u opere maquinaria peligrosa hasta que conozca como lo afecta Feinardon®.
- Consumir alcohol y tomar otras drogas que también causen somnolencia, mientras está tomando Feinardon®, puede incrementar cualquier somnolencia causada por Feinardon®.

Monitoreo de su tratamiento con Feinardon®

Usted y la persona a cargo de su cuidado deben estar alertas por cualquier posible efecto adverso con Feinardon®.

Los efectos adversos más serios que puede desarrollar con Feinardon®

 Depresión o pensamientos suicidas. Feinardon® puede empeorar el estado de ánimo del paciente o la habilidad para pensar claramente. Puede ser difícil definir si estos efectos adversos se deben a la enfermedad de Huntington o a Feinardon®.

Feinardon® incrementa las posibilidades de desarrollar depresión, pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Usted y la persona a cargo de su cuidado deben estar alertas a estos cambios e informar a su médico si estos ocurren.

INFORME A SU MÉDICO DE INMEDIATO SI SE SIENTE DEPRIMIDO O TIENE PENSAMIENTOS DE SUICIDIO DURANTE EL TRATAMIENTO CON FEINARDON®

• Síndrome neuroléptico maligno: El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un serio pero raro efecto adverso de Feinardon®.

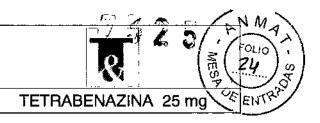
Los signos de SNM son:

- > Fiebre alta.
- Rigidez de los músculos.
- Problemas para pensar.
- Ritmo cardíaco muy rápido o irregular.
- > Sudoración incrementada

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

Farm. Vorgelina Ferrini co - Directora Técnica TUTEUFI S.A.C.LELA.

V



Comuníquese con su médico de inmediato y diríjase al hospital más cercano, si desarrolla alguno de estos signos de SNM sin otra causa obvia.

Parkinsonismo: Los signos del parkinsonismo incluyen ligero temblor, rigidez del cuerpo y problemas para moverse o mantener el equilibrio. Debido a que la rigidez del cuerpo puede ser parte de la enfermedad de Huntington, es difícil definir si el efecto adverso se debe a la enfermedad de Huntington o a Feinardon®.

Si desarrolla los signos del parkinsonismo, su médico puede reducir la dosis de Feinardon ® o interrumpir la terapia.

- Inquietud: Puede empezar a sentir una fuerte necesidad de moverse. Esta sensación puede ser un signo de que está desarrollando una condición llamada : acatisia. Informe a su médico si tiene este sentimiento.
- Dificultad para tragar: Feinardon® puede incrementar la posibilidad de desarrollar dificultad para tragar, el aumento de la tos puede ser el primer signo. La dificultad para tragar incrementa el riesgo de neumonía. Informe a su médico i si tiene dificultades para tragar antes de iniciar su tratamiento con Feinardon ®, o durante el mismo.
- Discinesia tardía (DT): DT es una condición que se puede desarrollar en pacientes tratados con drogas que funcionan como Feinardon®.

DT es una condición en la cual se repiten muecas faciales que no pueden controlarse. Estos movimientos pueden incluir sacar la lengua, relamerse los labios, arrugar y fruncir los labios y parpadeo rápido de los ojos. También pueden presentarse movimientos rápidos de los brazos, piernas y el cuerpo.

Si desarrolla DT durante el tratamiento con Feinardon ®, es posible que no desaparezca. Las posibilidades de desarrollar DT y que no desaparezca parecen incrementarse a medida que transcurre el tiempo de tratamiento. No se conoce un tratamiento para la DT, aunque puede reducirse parcial o completamente si deja de tomar Feinardon®.

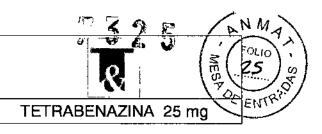
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS APODERADO

Vorgelina Ferrini Co - Directora Técnica

TUTEUR S.A.C.LELA.





- Latidos irregulares del corazón: Feinardon® puede incrementar las posibilidades de tener ciertos cambios en la actividad eléctrica de su corazón, que pueden observarse en un electrocardiograma. Estos cambios pueden conducir a un peligroso ritmo anormal del corazón. Esta posibilidad puede verse incrementada al tomar Feinardon® junto con ciertos medicamentos. (Ver sección Informe a su médico que medicamentos está tomando).
- Mareos: Puede presentar mareos cuando cambie de posición (ponerse de pie o sentarse). Esto puede ocurrir porque la presión arterial varía cuando cambia de posición. Feinardon® puede provocar que se sienta mareado al ponerse de pie. Debe cambiar de posición lentamente, de estar acostado a sentado y de estar sentado a ponerse de pie, mientras está tomando Feinardon®. Informe a su médico inmediatamente si se siente mareado o débil mientras está tomando Feinardon®. Su médico puede controlar de cerca su presión arterial.

Los efectos adversos más comunes que puede desarrollar con Feinardon®

Los efectos adversos más comunes con Feinardon® incluyen:

- Somnolencia (sedación).
- Problemas para dormir.
- Depresión.
- Cansancio (fatiga).
- Ansiedad.
- Inquietud.
- Agitación.
- Nauseas.

Informe a su médico si tiene algún efecto adverso. No deje de tomar Feinardon® sin antes consultar con su médico.

¿Qué debo hacer si tengo un efecto adverso con Feinardon®?

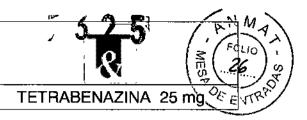
Comuníquese con su médico si tiene alguno de los efectos adversos detallados anteriormente u otro posible efecto adverso no mencionado. Su médico puede disminuir la dosis de Feinardon® o prescribir un medicamento para ayudarlo con el efecto adverso. No deje de tomar Feinardon® sin antes consultar con su médico.

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

Faint Jorgelina Ferrini Co - Directora Técnica TUTEUR S.A.C. SELA.

8 de 9

W



Comuníquese con su médico

Debe también informar a su médico si Feinardon® lo está ayudando. Asegúrese de entender lo que su médico le comunica. Realice preguntas hasta que todo esté claro. Escriba lo que su doctor le comunica para ayudarlo a recordar.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@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 Nº 56.089

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

p

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

ALBERTO P. BARROS APOBERADO Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directera Técnica
TUTEUR S.A.C.! FI.A.

PROYECTO DE RÓTULO

FEINARDON TETRABENAZINA

Comprimidos 25 mg

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

| 25,00 mg | |
|----------|--|
| | |
| 25,00 mg | |
| 25,00 mg | |
| 65,68 mg | |
| 0,60 mg | |
| 2,40 mg | |
| 1,20 mg | |
| 0,12 mg | |
| | |

CONTENIDO

Envases conteniendo 20 comprimidos.

Conservar en su estuche cerrado a temperatura ambiente.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 56089

Lote No:

Fecha de Vencimiento:

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 30, 60, 112 y 120 comprimidos.

W

TUTEUR S.A. CIFI.A

Farm. Jorgelina Ferrini Co - Directora Técnica

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

14

PROYECTO DE PROSPECTO

FEINARDON **TETRABENAZINA**

Comprimidos 25 mg

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

| Cada comprimido de contiene: | 25,00 mg |
|------------------------------|----------|
| Tetrabenazina | 25,00 mg |
| Lactosa | 25,00 mg |
| Celulosa microcristalina | 65,68 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,60 mg |
| Talco | 2,40 mg |
| Estearato de magnesio | 1,20 mg |
| Óxido de hierro amarillo | 0,12 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tetrabenazina es un agente antidisquinético útil en el tratamiento de la disquinesia tardía, tics, síndrome de Gilles de la Tourette y otros cuadros hiperquinéticos.

Código ATC: N07XX06

INDICACIONES

Tetrabenazina está indicado en el tratamiento de los movimientos anormales hiperquinéticos tales como la disquinesia tardía inducida por agentes neurolépticos, tics y síndrome de Gilles de la Tourette, hemibalismo y corea (Enfermedad de Huntington, corea vascular, etc). Tetrabenazina no está indicado en el manejo de las disquinesias inducidas por levodopa en la Enfermedad de Parkinson.

Tetrabenazina solo debe ser usado por médicos con experiencia en el tratamiento de los movimientos anormales hiperquinéticos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El mecanismo exacto por el cual Tetrabenazina ejerce sus efectos antidisquinéticos es desconocido, pero se cree que está relacionado con su efecto como depletor reversible de las monoaminas en las terminales nerviosas (tales como dopamina, serotonina, noradrenalina e histamina). Tetrabenazina inhibe reversiblemente el transportador de monoaminas vesicular®tipo 2 humano (VMAT2) (K≈100 nM), dando por resultado una recaptación disminuida de monoaminas hacia las vesículas sinápticas y el agotamiento de depósitos de monoaminas. El VMAT2 humano también es inhibido por dihidrotetrabenazina (HTBZ), una mezcla de α-HTBZ y β-HTBZ, que es el principal metabolito circulante de la droga en humanos.

Los efectos centrales de Tetrabenazina son muy similares a los de la reserpina, pero difiere de esta última en poseer menor actividad periférica y una duración de acción más corta. La duración de acción de Tetrabenazina varía de 16 a 24 horas.

También posee efecto antagonista sobre receptores dopaminérgicos in vitro, con una afinidad de unión débil y bloqueando la inhibición dopaminérgica sobre la liberación de prolactina in vivo e in vitro. C.I.F.I.A.

TUTEUR S

ALBERTO P. BARROS

APCDERADO



Farm\ Jorgelina Femini Co - Directora Téunica

TUTEUR S.A.C.LELA.

7325

FARMACOCINÉTICA

Absorción v distribución

Después de la administración oral de Tetrabenazina, el grado de la absorción es por lo menos el 75%. Después de dosis únicas orales de entre 12,5 y 50 mg, las concentraciones plasmáticas de Tetrabenazina se encuentran generalmente por debajo del límite de detección debido al metabolismo hepático rápido y extenso de Tetrabenazina a α-HTBZ y β-HTBZ. Los productos α-HTBZ y β-HTBZ son metabolizados principalmente por CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de α-HTBZ y β-HTBZ se alcanzan dentro de 1 hora luego de la administración. α-HTBZ y β-HTBZ se metabolizan posteriormente a otro metabolito, O-desalquilado-HTBZ, para el cual la C_{max} se alcanza aproximadamente 2 horas luego de la administración.

Los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de Tetrabenazina fueron estudiados en individuos que recibieron una sola dosis con y sin el alimento. El alimento no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas promedio, la C_{max}, o el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (AUC) del α-HTBZ o del β-HTBZ. Por lo tanto, Tetrabenazina puede administrarse sin consideración alguna hacia comidas.

Estudios en seres humanos demostraron que, luego de una inyección intravenosa de Tetrabenazina o α-HTBZ marcado con 11C, la radiactividad se distribuve rápidamente en el cerebro, siendo la unión más alta en el cuerpo estriado y la más baja en la corteza.

Se estudió in vitro la unión a proteínas de Tetrabenazina, α-HTBZ, y β-HTBZ en plasma humano para concentraciones entre 50 y 200 ng/ml. La unión de Tetrabenazina fue del 82% a 85%, la unión de α-HTBZ fue del 60% a 68%, y la unión de β-HTBZ fue del 59% a 63%.

Metabolismo

()

Los metabolitos circulantes más importantes, α-HTBZ y β-HTBZ, tienen una vida media de 4-8 horas y de 2-4 horas, respectivamente, α-HTBZ y β-HTBZ son formados por la carbonilreductasa, principalmente en el hígado, α-HTBZ es luego O-desalquilado por las enzimas del CYP450, principalmente CYP2D6, con una cierta contribución de CYP1A2. β-HTBZ es Odesalguilado principalmente por CYP2D6.

Después de la administración oral en humanos, se han identificado por lo menos 19 metabolitos de Tetrabenazina. HTBZ O- desalquilado, α-HTBZ, y β-HTBZ son los metabolitos circulantes principales y se metabolizan posteriormente a conjugados sulfato o glucurónido. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2E1 no desempeñan un papel importante en el metabolismo del α-HTBZ o del β-HTBZ, según estudios in vitro.

Los resultados de estudios in vitro no sugieren que Tetrabenazina, α-HTBZ, o β HTBZ sean probables de dar lugar a una inhibición clínicamente significativa de CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A. Su efecto sobre CYP2B6 no se ha evaluado. Estudios in vitro sugieren que ni Tetrabenazina ni sus metabolitos α- ο β-HTBZ sean probables de dar lugar a una inducción clínicamente significativa de CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, o CYP2C19.

Ni Tetrabenazina ni sus metabolitos α- o β-HTBZ son probables de ser substrato o inhibidor de la P-glicoproteína en concentraciones clínicamente relevantes in vivo.

Excreción

Después de la administración oral, Tetrabenazina se metaboliza extensamente en el hígado, y los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. En un estudio de balance de masa en voluntarios sanos, se observó que aproximadamente el 75% de la dosis se excreta en orina, mientras que la recuperación fecal fue de aproximadamente 7-16% de la dosis. No se encontró Tetrabenazina inalterada en orina humana. La excreción urinaria de α-HTBZ o β-HTBZ correspondió a menos del 10% de la dosis administrada. Los metabolitos circulantes, incluyendo los conjugados sulfato y glucurónido de los metabolitos de HTBZ, así como productos del metabolismo oxidativo, corresponden a la mayoría de los metabolitos en la orina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Farm. Vorgelina Ferrini Co - Directora: Técnica TUTEUR S.A.C.I.F.LA.

terapia, a fin de determinar una dosis individualizada para cada paciente, de acueldo atividuales la dosis inicial de Tatabana. titularse lentamente a lo largo de varias semanas para permitir la identificación de una dosis para uso crónico que reduzca la corea o disquinesia y que sea bien tolerada. No se recomiendan dosis mayores a 100 mg/día para ningún paciente.

Administración de hasta 50 mg/día

La dosis de Tetrabenazina debe ser individualizada. La dosis inicial debe ser de 12,5 mg por día, administrados en una vez por la mañana. Después de una semana, la dosis se debe aumentar a 25 mg por día, administrados en dos tomas diarias de 12,5 mg cada una. Tetrabenazina se debe titular lentamente en intervalos semanales con incrementos de 12,5 mg, para permitir la identificación de una dosis que reduzca la corea o disquinesia y sea bien tolerada. Si es necesaria una dosis de 37,5 a 50 mg por día, debe ser administrada en un régimen de tres veces al día. La máxima dosis individual recomendada es de 25 mg. Si ocurren efectos adversos tales como acatisia, excitabilidad, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación intolerable, la titulación debe ser interrumpida y se debe reducir la dosis. Si no resuelve el evento adverso, se debe considerar el retiro del tratamiento con Tetrabenazina o el inicio de otro tratamiento específico (por ejemplo, antidepresivos).

Administración mayor a 50 mg/día

()

Los pacientes que requirieren dosis mayores a 50 mg por día deben ser genotipificados para CYP2D6. La dosis de Tetrabenazina debe ser individualizada.

Para pacientes que expresan CYP2D6 (Metabolizadores extensos o intermedios): Para dosis mayores a 50 mg por día, Tetrabenazina se debe titular lentamente en intervalos semanales con incrementos de 12,5 mg, para permitir la identificación de una dosis que reduzca la corea o disquinesia y sea bien tolerada. Las dosis mayores a 50 mg por día se deben administrar en un régimen de tres veces al día. La máxima dosis diaria recomendada es de 100 mg, y la máxima dosis individual recomendada es de 37,5 mg. Si ocurren efectos adversos tales como acatisia, excitabilidad, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación intolerable, la titulación debe ser interrumpida y se debe reducir la dosis. Si no resuelve el evento adverso, se debe considerar el retiro del tratamiento con Tetrabenazina o el inicio de otro tratamiento específico (por ejemplo, antidepresivos).

Para pacientes que no expresan CYP2D6 (Metabolizadores pobres): En los pacientes que son metabolizadores pobres por CYP2D6, la dosificación es similar al metabolizador extenso, salvo que la máxima dosis individual recomendada es de 25 mg y la máxima dosis diaria recomendada es de 50 mg.

Discontinuación del tratamiento con Tetrabenazina

El tratamiento con Tetrabenazina puede ser discontinuado sin reducción progresiva de la dosis. La reaparición de la corea puede ocurrir en el plazo de 12 a 18 horas después de la última dosis de Tetrabenazina.

Reinstauración del tratamiento

Luego de una interrupción del tratamiento de más de cinco (5) días o de una interrupción debida a un cambio en las condiciones médicas del paciente o en las medicaciones concomitantes, se debe titular nuevamente la terapia de Tetrabenazina al reiniciar el tratamiento. Para una interrupción a corto plazo del tratamiento de menos de cinco (5) días, el tratamiento puede reiniciarse en la dosis previa de mantenimiento sin la titulación.

Pacientes con deterioro hepático

El uso de Tetrabenazina en pacientes con enfermedad hepática está contraindicado (Ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES)

Septiembre/2011

Co - Directora Técnica3 TUTEUR S.A.C. LELA.

Pacientes bajo tratamiento con inhibidores CYP2D6

Se debe tener precaución al agregar un inhibidor fuerte de CYP2D6 (tal como fluoxetina; paroxetina, quinidina), a un paciente que recibe ya una dosis estable del Tetrabenazina. En los pacientes que reciben administración concomitante de inhibidores de CYP2D6 fuertes, la dosis diaria de Tetrabenazina debe ser reducida a la mitad. Para iniciar el tratamiento con Tetrabenazina en pacientes bajo una dosis estable de un inhibidor fuerte de CYP2D6, se deben seguir las recomendaciones de dosificación para los metabolizadores pobres por CYP2D6. El efecto de los inhibidores moderados o débiles de CYP2D6, tales como duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina no ha sido evaluado.

CONTRAINDICACIONES

Tetrabenazina está contraindicada en:

- Pacientes activamente suicidas, o pacientes con depresión no tratada o inadecuadamente tratada.
- Pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- Pacientes con función hepática deteriorada.
- Pacientes que reciben inhibidores de la enzima monoaminooxidasa (MAO). Deben pasar no menos de 14días entre la suspensión del inhibidor de la MAO y el inicio de la terapia con Tetrabenazina, así comoentre la suspensión de la Tetrabenazina y el inicio de un inhibidor de la MAO. (Ver PRECAUCIONES)
- Pacientes que reciben reserpina. Deben transcurrir por lo menos 20 días después de la última dosis de reserpina antes de comenzar con Tetrabenazina. (Ver PRECAUCIONES)
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Tetrabenazina.

ADVERTENCIAS

Depresión y tendencia suicida

FEINARDON® Tetrabenazina puede aumentar el riesgo de depresión y de pensamientos y comportamiento suicidas en los pacientes. Cualquier persona que considere el uso de Tetrabenazina debe evaluar los riesgos de depresión y tendencias suicidas frente a la necesidad clínica de controlar los movimientos coreiformes. Una observación cercana de los pacientes debe acompañar la terapia, en búsqueda de la aparición o el empeoramiento de la depresión, de tendencias suicidas o de cambios inusuales en el comportamiento. Los pacientes, las personas a cargo del cuidado y las familias deben ser informados del riesgo de depresión y tendencias suicidas y deben ser instruidos para que informen de inmediato al médico sobre cualquier comportamiento preocupante que observen en el paciente.

Se debe tener particular precaución al tratar con Tetrabenazina a pacientes con historia previa de depresión o con intentos o ideas anteriores de suicidio, las cuales aumentan de frecuencia en la enfermedad de Huntington, ya que estos pacientes pueden presentar riesgo creciente de comportamiento suicida. Tetrabenazina está contraindicada en pacientes que son activamente suicidas y en pacientes con depresión no tratada o inadecuadamente tratada. (Ver CONTRAINDICACIONES,ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

Tetrabenazina se encuentra bajo un Plan de Evaluación de Riesgos y Estrategia de Mitigación. Ante posibles reacciones adversas, usted puede contactar a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al 0800-333-1234.

Si ocurre depresión o tendencias suicidas, la dosis de Tetrabenazina debe ser reducida. Iniciar un tratamiento con, o aumentar la dosis de un antidepresivo concomitante puede ser también de utilidad. En pacientes con un nuevo inicio de depresión que requieren antidepresivos inhibidores fuertes de CYP2D6 (tales como paroxetina y fluoxetina), la dosis total de Tetrabenazina deberá reducirse a la mitad (Ver PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y

V

ALBERTO P. BARROS

Farm Jorgelina Fernifi Co - Directora Técnica TUTEUR S.A.O.: E.A.A.

NMA

MODO DE ADMINISTRACIÓN). Si la depresión o las tendencias suicidas no se resuelven, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Tetrabenazina. Se recomienda precaución también al usar Tetrabenazina en pacientes con enfermedades, condiciones o tratamientos que podrían causar depresión o tendencias suicidas crecientes. Los antidepresivos que son inhibidores fuertes de CYP2D6 aumentan significativamente la exposición a α- y β-HTBZ. (Ver **PRECAUCIONES**)

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un desorden progresivo caracterizado por alteraciones cognoscitivas, psiquiátricas y motoras. Aunque Tetrabenazina ha demostrado disminuir la corea de la enfermedad de Huntington en un ensayo controlado, también demostró causar un empeoramiento leve de las alteraciones cognoscitivas, psiquiátricas y motoras. Se desconoce si estos efectos persisten, resuelven o empeoran con el tratamiento continuado. Por lo tanto, el uso apropiado de la droga requiere atención a todas las facetas del proceso de la enfermedad subyacente en el tiempo. El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de Tetrabenazina en sus pacientes, evaluando el efecto beneficioso sobre los movimientos coreiformes y los efectos adversos posibles, incluyendo la depresión, deterioro cognitivo, parkinsonismo, disfagia, somnolencia/sedación, acatisia, excitabilidad e inhabilidad. Puede ser difícil distinguir entre los efectos secundarios de la droga y la progresión de la enfermedad subyacente; disminuir la dosis o interrumpir la droga puede ayudar al médico a distinguir entre las dos posibilidades. En algunos pacientes, la corea subyacente puede mejorar por sí misma con el tiempo, disminuyendo la necesidad de Tetrabenazina.

Necesidad de dosificación cuidadosa de Tetrabenazina

La dosificación apropiada de Tetrabenazina implica la titulación cuidadosa de la terapia para determinar una dosis individualizada para cada paciente. Cuando se prescribe por primera vez, la terapia de Tetrabenazina se debe titular lentamente durante varias semanas para permitir la identificación de una dosis que reduzca la corea y a la vez sea bien tolerada (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*). Algunos efectos adversos tales como depresión, fatiga, insomnio, somnolencia/sedación, parkinsonismo y acatisia pueden ser dependientes de la dosis y pueden resolver o disminuir con el ajuste de la dosificación o tratamiento específico. Si el efecto adverso no resuelve ni disminuye, se debe considerar la discontinuación de Tetrabenazina. Dosis mayores a 50 mg no deben administrarse sin genotipificación de CYP2D6 (Ver *Pruebas de laboratorio* y *PRECAUCIONES*).

Pruebas de laboratorio

Antes de que los pacientes reciban una dosis diaria de Tetrabenazina mayor a 50 mg, deben ser evaluados para el gen CYP2D6, a fin de determinar si son metabolizadores pobres (MP) o metabolizadores extensos o intermedios (ME o MI). Cuando se administra una dosis de Tetrabenazina a pacientes MP, la exposición será substancialmente más alta (alrededor de tres veces para el α-HTBZ y 9 veces para el β-HTBZ) de la que correspondería a los pacientes ME. La dosificación debe ser por lo tanto ajustada según el estado de metabolización CYP2D6 del paciente, limitando la dosis a 50 mg en los pacientes que son metabolizadores CYP2D6 pobres. (Ver *FARMACOLOGÍA* y *POSOLOGÍA* Y *MODO DE ADMINISTRACIÓN*)

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Un conjunto de síntomas, potencialmente fatal, denominado en algunos casos Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), ha sido reportado en asociación con Tetrabenazina y con otras drogas que reducen la transmisión dopaminérgica. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de la inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y disrritmia cardíaca). Otros signos adicionales pueden incluir el creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria, rabdomiolisis y falla renal aguda. La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar al diagnóstico, es importante excluir casos donde la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo neumonía o infección

Y

Septiembre/2011

ALBERTO P. BARROS

Farm Norgelina Ferrini
Co - Directora Técnica 5
TUTEUR S.A.C.!.E.I.A.

7 3 2 5 TUTEUR

N M A

sistémica) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o inadecuadamente tratados ELITO (EPS). Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpes de calor, fiebre ante la droga y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del SNM debe incluir: (1) la discontinuación inmediata de Tetrabenazina y de otras drogas no esenciales para la terapia concurrente; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante, para los cuales exista tratamiento específico disponible. No hay acuerdo general sobre regímenes de tratamiento farmacológico específico para el SNM.

Si el paciente requiere tratamiento con Tetrabenazina después de la recuperación del SNM, la posible reiniciación de la terapia debe ser considerada cuidadosamente. El paciente debe ser supervisado cuidadosamente, puesto que se han reportado repeticiones del SNM.

Parkinsonismo

Tetrabenazina puede inducir parkinsonismo farmacológico, más frecuentemente enpacientes ancianos. No debe administrarse Tetrabenazina en pacientes con Enfermedad de Parkinson. (Ver **PRECAUCIONES**)

PRECAUCIONES

Acatisia, excitabilidad y agitación: Se ha observado acatisia en estudios clínicos con pacientes con corea asociada a Enfermedad de Huntington, tratados con Tetrabenazina. En pacientes que reciben Tetrabenazina se debe monitorear la aparición de la acatisia, a la vez que también se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de excitabilidad y de agitación, pues éstos pueden ser indicadores de acatisia incipiente. Si un paciente desarrolla acatisia, la dosis de Tetrabenazina debe ser reducida; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la discontinuación de la terapia.

Parkinsonismo: Tetrabenazina puede causar parkinsonismo. En estudios clínicos en pacientes con corea asociada a Enfermedad de Huntington, se observaron síntomas sugestivos de parkinsonismo (es decir, bradiquinesia, hipertonía y rigidez) en pacientes tratados con Tetrabenazina. Dado que la rigidez puede desarrollarse como parte del proceso de la enfermedad subyacente en la Enfermedad de Huntington, puede ser difícil distinguir entre este efecto secundario inducidos por la droga y la progresión del proceso de la enfermedad subyacente. El parkinsonismo inducido por la droga tiene el potencial de causar mayor inhabilidad funcional que la corea no tratada para algunos pacientes con Enfermedad de Huntington. Si un paciente desarrolla parkinsonismo durante el tratamiento con Tetrabenazina, la reducción de la dosis debe ser considerada; en algunos pacientes, la discontinuación de la terapia puede ser necesaria.

Disfagia: La disfagia es un componente de la Enfermedad de Huntington. Sin embargo, las drogas que reducen la transmisión dopaminérgica se han asociado a dismotilidad esofágica y disfagia. El último síntoma puede ser asociado a neumonía aspirativa. Tetrabenazina y otras drogas que reducen la transmisión dopaminérgica se deben utilizar con la precaución en pacientes con Enfermedad de Huntington debido al riesgo de neumonía aspirativa.

Sedación y somnolencia: La sedación es el efecto adverso que más comúnmente limita la dosis de Tetrabenazina. En estudios clínicos se observó en los pacientes la aparición de sedación, que condujo al fin de la titulación de la terapia, o a la disminución de la dosis. En la mayoría de los casos, la reducción de la dosis disminuyó a su vez el nivel de sedación. En algunos pacientes, ocurrió sedación intolerable en dosis más bajas que la dosis efectiva.

Hipotensión e hipotensión ortostática: Tetrabenazina indujo mareos posturales en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas de 25 ó 50 mg. Se documentó un caso de síncope y uno de ortostasis. Los mareos ocurrieron también en pacientes tratados con Tetrabenazina en ensayos clínicos; la presión arterial no fue medida durante estos

TUTEUR S.A. A.I.A.

ALBERTO P. BARROS

Farm: Jorgelina Ferrini 6 Co - Directora Técnica TUTEUS S.A.C. LELA.

7 3 2 SUTEUR FOLIO 10

acontecimientos. Se debe considerar el monitoreo de los signos vitales en postura erguida en pacientes con tendencia a la hipotensión.

Prolongación QTc: Tetrabenazina causa un aumento pequeño (cerca de 8 milisegundos) en el intervalo QT corregido (QTc). La prolongación de QT puede conducir al desarrollo de taquicardia ventricular de tipo torsade de pointes, con mayor riesgo a medida que el grado de prolongación aumenta. Se debe evitar el uso de Tetrabenazina conjuntamente con otras drogas que se sabe que prolongan QTc, incluyendo medicaciones antipsicóticas (por ejemplo, clorpromacina, tioridacina, ziprasidona), antibióticos (por ejemplo, moxifloxacina), medicaciones antiarrítmicas de clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) y de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), o cualquier otra medicación que se conozca que prolongan el intervalo QTc. Tetrabenazina se debe evitar también en pacientes con síndrome congénito de QT largo, y en pacientes con historia de arritmia cardiaca. Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte repentina en asociación con el uso de las drogas que prolongan el intervalo QTc, incluyendo (1) bradicardia; (2) hipokalemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otras drogas que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Hiperprolactinemia: Tetrabenazina eleva las concentraciones séricas de prolactina en humanos. Aunque concentraciones elevadas del prolactina sérica pueden causar amenorrea, galactorrea, ginecomastia e impotencia, la significación clínica de concentraciones elevadas de prolactina sérica para la mayoría de los pacientes es desconocida. El aumento crónico de los niveles de prolactina sérica se ha asociado a niveles bajos de estrógeno y a riesgo creciente de osteoporosis. Si hay una sospecha clínica del hiperprolactinemia sintomática, se deben realizar pruebas de laboratorio apropiadas y se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Tetrabenazina.

Discinesia Tardía (DT): Un síndrome potencialmente irreversible de movimientos involuntarios disquinéticos puede desarrollarse en pacientes tratados con drogas neurolépticas. En un modelo animal de discinesias orofaciales, la administración aguda de reserpina, un depletor de las monoaminas, se demostró que producía masticación vacía en ratas. Aunque la fisiopatología de la discinesia tardía no se conoce por completo, la hipótesis más comúnmente aceptada del posible mecanismo, es que el bloqueo post-sináptico prolongado del receptor de dopamina conduce a supersensibilidad a la dopamina. Ni reserpina ni Tetrabenazina, que son depletores de dopamina, han sido asociados como causa de discinesia tardía clara en humanos, pero dado que el agotamiento pre-sináptico de dopamina podría conducir teóricamente a supersensibilidad a la dopamina, y dado que Tetrabenazina puede causar los síntomas extrapiramidales asociados también a los neurolépticos (por ejemplo, parkinsonismo y acatisia) el médico debe estar alerta ante el riesgo posible de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de DT en un paciente tratado con Tetrabenazina, se debe considerar la discontinuación de la droga.

Unión a tejidos que contienen melanina: Dado que Tetrabenazina o sus metabolitos se unen a tejidos que contienen melanina, se pueden acumular en estos tejidos con el tiempo. Esto aumenta la posibilidad de toxicidad en estos tejidos después del uso prolongado de Tetrabenazina. La importancia clínica de la unión de Tetrabenazina a los tejidos que contienen melanina es desconocida. Aunque no hay recomendaciones específicas de supervisión oftalmológica periódica, el médico debe estar alerta ante la posibilidad de efectos oftalmológicos a largo plazo.

Metabolizadores CYP2D6 pobres: Aunque la farmacocinética de Tetrabenazina y de sus metabolitos en individuos que no expresan la enzima CYP2D6 (metabolizadores pobres, MP) no se ha evaluado sistemáticamente, es probable que la exposición a α-HTBZ y β-HTBZ esté aumentada, en comparación a individuos que expresan la enzima (metabolizadores extensos, ME), con un aumento similar al observado en pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP2D6 (3 y 9 veces, respectivamente) (ver Interacciones con otras drogas y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Los pacientes deben ser genotipificados TUTEUR S.A. (J.A.).



para CYP2D6 antes del tratamiento con dosis diarias de Tetrabenazina superiores a 50 mg (ver *Pruebas de laboratorio*). Los pacientes que son MP no deben ser tratados con dosis diarias mayores de 50 mg. (Ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Interacciones con otras drogas

Inhibidores de la MAO: Se ha informado acerca de casos de excitación yreacciones hipertensivas en pacientes medicados con desipramina o inhibidores de laMAO a los cuales se les agregó Tetrabenazina.

Agentes neurolépticos: Existe un riesgo potencial de manifestaciones severas de déficitdopaminérgico al administrar Tetrabenazina asociada a agentes neurolépticos. Las reacciones adversas asociadas a Tetrabenazina, tales como prolongación de QTc, SNM, y desórdenes extrapiramidales, pueden verse exagerados por el uso concomitante de antagonistas de la dopamina.

Levodopa: Tetrabenazina exacerba la sintomatología parkinsoniana y por ende, atenúalos efectos de la levodopa.

Alcohol: Los pacientes deben ser alertados de que el uso concomitante de alcohol o de otras drogas sedantes puede tener efectos aditivos y empeorar la sedación y la somnolencia.

Inhibidores de CYP2D6: α-HTBZ y el β-HTBZ son metabolizados principalmente por CYP2D6. Un inhibidor fuerte de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina) aumenta marcadamente la exposición a estos metabolitos. El efecto de la inhibición de CYP2D6 en la farmacocinética de Tetrabenazina y de sus metabolitos fue estudiado en individuos sanos que recibían una dosis única de 50 mg de Tetrabenazina, después de 10 días de administración diaria de 20 mg de paroxetina (inhibidor de CYP2D6 fuerte). Se observó un aumento de aproximadamente 30% en la C_{max} y un aumento de 3 veces en el AUC para α -HTBZ, en los individuos que recibieron paroxetina antes de Tetrabenazina, en comparación con aquellos que recibieron solamente Tetrabenazina. Para β-HTBZ, la C_{max} y el AUC aumentaron en 2,4 y 9 veces, respectivamente, en los individuos que recibieron paroxetina antes de Tetrabenazina. La vida media de eliminación de α-HTBZ y β-HTBZ fue de aproximadamente 14 horas cuando se administró Tetrabenazina con paroxetina previa. Se debe tener precaución al administrar cualquier inhibidor fuerte de CYP2D6 (tal como fluoxetina, paroxetina, quinidina) a un paciente que recibe una dosis estable de Tetrabenazina, por lo cual la dosis diaria de Tetrabenazina debería reducirse a la mitad (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). El efecto de los inhibidores moderados o débiles de CYP2D6, tales como duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina, no ha sido evaluado.

Otros inhibidores del Citocromo P450: De acuerdo con estudios in vitro, no es probable una interacción clínicamente significativa entre Tetrabenazina y otros inhibidores del P450 (a excepción de los inhibidores de CYP2D6).

Reserpina: La reserpina se une irreversiblemente a VMAT2 y la duración de su efecto es de varios días. Por lo tanto, se debe tener precaución al cambiar la terapia de un paciente de reserpina a Tetrabenazina. El médico debe esperar la reaparición de la corea antes de administrar Tetrabenazina, a fin de evitar una sobredosificación y una depleción importante de serotonina y noradrenalina en el SNC. Por lo menos 20 días deben transcurrir después de finalizada la terapia con reserpina antes de comenzar con Tetrabenazina. Tetrabenazina y reserpina no deben ser utilizadas concomitantemente (ver CONTRAINDICACIONES).

Digoxina: La digoxina es un substrato para la P-glucoproteína. Según un estudio realizado con voluntarios sanos se demostró que la Tetrabenazina (25 mg dos veces al día durante 3 días) no afectaba la biodisponibilidad de la digoxina, lo cual sugiere que a esta dosis, Tetrabenazina no afecta la P-glucoproteína en el tracto intestinal. Los estudios in vitro



ALBERTO P. UNICOS

tampoco sugieren que Tetrabenazina o sus metabolitos sean inhibidores de glucoproteína.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad

No se han conducido estudios de carcinogenicidad con Tetrabenazina.

Tetrabenazina y sus metabolitos $\alpha\text{-HTBZ}$ y $\beta\text{-HTBZ}$ fueron negativos en el ensayo de reversión de mutación bacteriana in vitro. Tetrabenazina fue clastogénico en el test de aberraciones cromosómicas in vitro en células de ovario de hámster chino, en presenciade activación metabólica. α-HTBZ y β-HTBZ fueron clastogénicos en el test de aberraciones cromosómicas in vitro en células de pulmón de hámster chino, en presenciade activación metabólica. Se llevó a cabo el test del micronúcleo in vivo en ratones machos y en ratas hembras y machos. Tetrabenazina fue negativo en los ratones y ratas machos pero produjo una respuesta ambigua en ratas hembras.

No se han conducido estudios de fertilidad y estudios de desarrollo embrionario temprano, con Tetrabenazina.

Embarazo Categoría C

Tetrabenazina no tuvo ningún efecto claro en el desarrollo embriofetal cuando fue administrado a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (3 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de 100 mg/día en base a mg/m²). Tampoco tuvo ningún efecto en el desarrollo embriofetal cuando fue administrado a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (12 veces la DMRH en base a mg/m²). Cuando Tetrabenazina fue administrada a ratas hembras (dosis de 5, 15 y 30 mg/kg/día) desde el principio de la organogénesis hasta el período de lactancia, fue observado un aumento en los nacimientos muertos y en la mortalidad postnatal con 15 y 30 mg/kg/día y se observó en todas las dosis retraso en la maduración. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Tetrabenazina se debe utilizar durante el embarazo solamente si los posibles beneficios justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Tetrabenazina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Puesto que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, ocasionadas por Tetrabenazina, se debe tomar una decisión adecuada sobre discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con Tetrabenazina, considerando la importancia de la droga en la madre. •

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias

Tetrabenazina puede ocasionar sedación e hipotensión ortostática. Por tal motivose recomienda precaución en pacientes queconducen vehículos u operan maquinarias hasta conocerse los efectos de Tetrabenazina sobre ellos, y hasta que alcancen una dosis de mantenimiento. Los pacientes deben ser advertidos sobre este asunto, a fin de que tengan especial precaución en la ejecución de actividades que requieren alerta mental.

Empleo en pediatría

No se han realizado estudios clínicos controlados adecuados en niños.

Empleo en ancianos

No se han realizado ensayos clínicos controlados adecuados en pacientes ancianos y/odebilitados. La experiencia clínica sugiere que debería emplearse una dosis inicial y demantenimiento reducida. El parkinsonismo farmacológico es relativamente frecuente enestos pacientes y puede ser limitante de la dosis.

Empleo en insuficiencia renal o hepática

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Tetrabenazina y de sus

metabolitos primarios no ha sido estudiado.

Farm, Jorgelina Ferrini Co - Directora Técnica TUTEUR S.A.C.LELA

Se comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática en la comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática en la comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática en la comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática en la comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática en la comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática en la comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática en la comparó la c crónica leve a moderada e individuos con función hepática normal, que recibieron una sola dosis de 25 mg de Tetrabenazina. En pacientes con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas de Tetrabenazina fueron similares o mayores a las concentraciones de a-HTBZ, reflejando la marcada disminución en el metabolismo de Tetrabenazina a α-HTBZ. La C_{max} promedio de Tetrabenazina en individuos con insuficiencia hepática fue aproximadamente de 7 a 190 veces mayores que las concentraciones máximas detectables en individuos sanos. La vida media de eliminación de Tetrabenazina en pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente de 17,5 horas. El tiempo a la concentración máxima (t_{max}) de α-HTBZ y β-HTBZ se retrasó levemente en personas con insuficiencia hepática, en comparación a los controles de edad comparable (1,75 horas contra 1,0 horas), y la vida media de eliminación de α-HTBZ y β-HTBZ se prolongó a aproximadamente 10 y 8 horas, respectivamente. La exposición a α-HTBZ y a β-HTBZ fue aproximadamente 30-39% mayor en pacientes con insuficiencia hepática, respecto a los controles de edad comparable. La seguridad y la eficacia de esta exposición aumentada a Tetrabenazina y otros metabolitos circulantes son desconocidos, de modo que no es posible ajustar la dosificación de Tetrabenazina en la insuficiencia hepática para garantizar un uso

ESTUDIOS CLÍNICOS

En base a información sobre estudios clínicos, la eficacia de Tetrabenazina como tratamiento para la corea de la enfermedad de Huntington se determinó principalmente en un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo realizado con pacientes ambulatorios con diagnóstico de enfermedad de Huntington (EH). El diagnóstico de EH se basó en los antecedentes familiares, exámenes neurológicos y estudios genéticos. La duración del tratamiento fue de 12 semanas, con inclusión de un período de ajuste de la dosis de 7 semanas y un período de mantenimiento de 5 semanas, seguido de un período de reposo farmacológico (washout) de 1 semana. La dosis inicial de Tetrabenazina fue de 12,5 mg/día, con aumentos de la dosis semanales de 12,5 mg, hasta alcanzar el control satisfactorio de la corea, hasta la aparición de efectos secundarios intolerables, o hasta la dosis máxima de 100 mg diarios.

seguro. Por lo tanto, Tetrabenazina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática. (Ver CONTRAINDICACIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)

El punto final de la eficacia primaria fue el puntaje total de corea, un ítem de la escala de calificación unificada de la enfermedad de Huntington (ECUEH). En esta escala, la corea se califica entre 0 y 4 (donde 0 representa ausencia de corea) para 7 partes distintas del cuerpo. El puntaje total oscila entre 0 y 28.

Tal como se observa en la figura 1, los puntajes totales de corea para sujetos en el grupo tratado con la droga disminuyeron unas 5,0 unidades durante la terapia de mantenimiento (promedio de los puntajes correspondientes a las semanas 9 y 12, en comparación con la línea basal), contra 1,5 unidades en el grupo tratado con placebo. El efecto del tratamiento de 3,5 unidades fue altamente significativo desde el punto de vista estadístico. En el seguimiento de 13 semanas del estudio (1 semana después de la discontinuación de la medicación del estudio), los puntajes totales de corea de los sujetos que recibían Tetrabenazina, volvieron al nivel de la línea basal.

G

TUTEUR S.A.CA.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini Co - Diractora Técnica TUTEUR S.A.C.!.FI.A. 0

- 2

- 5

- 6

Placebo:

-1

Fetrabenazena:

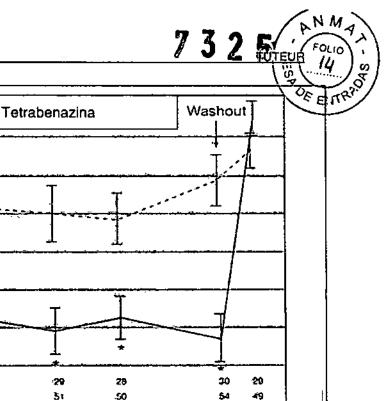
0

30

1

2

Puntaie total de corea



13

14

(Las barras de error son ± ESM) *p<0,05

6

59

32

5

31

Semana de estudio

9

10

11

Co - Directora Técnica TUTEURS A CHELA

12

8

---- Placebo

30

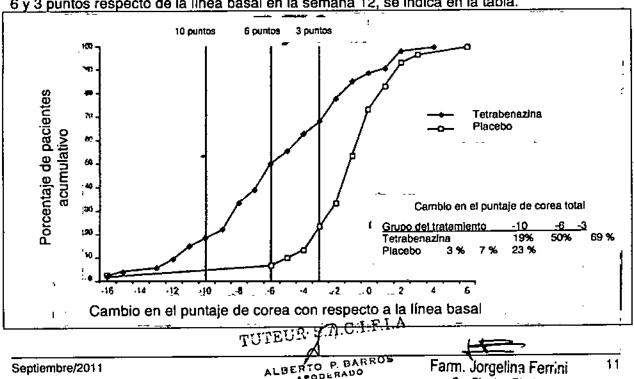
54

4

3

Figura 1: Media ± ESM de los cambios respecto de la línea basal en el puntaje de corea total en 84 sujetos con EH tratados con Tetrabenazina (n=54) o Placebo (n=30)

La figura 2 ilustra los porcentajes acumulativos de los pacientes de los grupos de tratamiento con Tetrabenazina y con placebo, que alcanzaron el nivel de reducción en el puntaje de corea total indicado en el eje X. El cambio de la curva hacia la izquierda (que indica mayor mejoría) correspondiente a los pacientes tratados con Tetrabenazina indica que estos pacientes presentaban más probabilidades de tener cierto grado de mejoría en el puntaje de corea. Así, por ejemplo, alrededor del 7% de los pacientes tratados con placebo presentaron una mejoría de 6 puntos o más en comparación con el 50% de los pacientes tratados con tetra Tetrabenazina. El porcentaje de pacientes que alcanzaron reducciones de al menos 10, 6 y 3 puntos respecto de la línea basal en la semana 12, se indica en la tabla.



APODERADO

7 3 2 5

Figura 2: Porcentaje acumulativo de pacientes con cambios específicos respecto de la línea basal en el puntaje de corea total.

Los porcentajes de los pacientes randomizados a cada grupo de tratamiento que completaron el estudio fueron: Placebo 97% y Tetrabenazina 91%.

El índice de impresión clínica global (ICG) determinado por un médico, favoreció a Tetrabenazina desde el punto de vista estadístico. En general, las medidas de la capacidad funcional y cognitiva no presentaron diferencias entre Tetrabenazina y placebo. Sin embargo, una medida funcional (Parte 4 de la (ECUEH) —una escala de 25 puntos que evalúa la capacidad de los pacientes para realizar ciertas actividades de la vida diaria— indicó una disminución para los pacientes tratados con Tetrabenazina en comparación con el placebo, diferencia ésta que se consideró nominalmente significativa desde el punto de vista estadístico. Una batería cognitiva de 3 puntos desarrollada específicamente para evaluar la función cognitiva en pacientes con EH (parte 2 de la (ECUEH), también demostró una disminución para los pacientes tratados con Tetrabenazina en comparación con el placebo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Según un segundo estudio controlado, un grupo de pacientes recibió Tetrabenazina a rótulo abierto durante al menos 2 meses (media de la duración del tratamiento: 2 años). Estos pacientes fueron randomizados para continuar con Tetrabenazina a la misma dosis (n=12) o con placebo (n=6), durante tres días, al cabo de los cuales se compararon sus puntajes de corea. Si bien la comparación no resultó estadísticamente significativa (p=0,1), el cálculo del efecto del tratamiento fue similar al observado en el primer estudio (alrededor de 3,5 unidades).

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos con Tetrabenazina, las reacciones adversas más comúnmente observadas fueron sedación/somnolencia, fatiga, insomnio, depresión, acatisia y náuseas. Los principales eventos adversos que condujeron a la interrupción de la titulación, o a la reducción de la dosis consistieron en: sedación, acatisia, parkinsonismo, depresión, ansiedad, fatiga y diarrea.

A continuación las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a < 1/10; poco frecuente: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raras: ≤1/10.000)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy rara: leucopenia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuente: depresión.

Frecuentes: nerviosismo, ansiedad, confusión, insomnio.

Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio) temblor o exceso de salivación.

Muy rara: síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Frecuencia no conocida: ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo.

Trastornos oculares

Muy raras: crisis oculógiras, fotofobia.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: bradicardia.

TUTEUR S.A.C.DF.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini Co - Directora Técnica TUTEUR S.A.C.J.E.L.A.





Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: problemas con la deglución, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: sudoración.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia.

En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con Tetrabenazina (Ver *ADVERTENCIAS*).

SOBREDOSIS

Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir, somnolencia, confusión, transpiración, diarrea, náuseas, vómitos, hipotensión, hipotermia, distonía aguda, crisis oculógiras, alucinaciones, enrojecimiento y temblor. Se recomienda tratamiento sintomático, incluyendo las medidas generales tomadas en casos de sobredosis con cualquier droga con actividad sobre el sistema nervioso central. Se deben monitorear los signos vitales y el ritmo cardíaco. 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 Tel.: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital Alejandro Posadas Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777 Hospital Juan A. Fernández Tel.: (011) 4801-7767 / 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar en su estuche cerrado a temperatura ambiente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 20, 30, 60, 112 y 120 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 56089

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

TUTEUR S.A. ALBERTO P. BARROS

Farm. Vorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C. LELA

H

13