

DISPOSICIÓN N° 13705



BUENOS AIRES, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000024-15-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios

DISPOSICIÓN N° 13705



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ARONMAT

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad

DISPOSICIÓN N° 13705



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

medicinal de nombre comercial NEUTRODICIN y nombre/s genérico/s TETRABENAZINA, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 22/08/2016 11:59:17, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 22/08/2016 11:59:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 20/01/2015 15:01:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 22/08/2016 11:59:17 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

DISPOSICIÓN N° 13705



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma BIOPROFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 31/08/2016 15:06:14 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000024-15-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NEUTRODICIN

TETRABENAZINA 25 mg

Comprimidos ranurados

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarlos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

1. QUÉ ES NEUTRODICIN Y PARA QUÉ SE USA

El principio activo de NEUTRODICIN es la tetrabenazina.

La tetrabenazina inhibe al almacenamiento de determinadas sustancias mensajeras en el cerebro. De esa manera se reduce la transmisión de estímulos en las células nerviosas en determinadas zonas del cerebro que intervienen en la regulación de movimientos. En consecuencia se pueden controlar mejor movimientos excesivos y/o involuntarios. Estos movimientos, pueden ser de origen orgánico (físico), o también pueden haber sido provocados por medicamentos, por ejemplo, después de una administración prolongada de neurolépticos (medicamentos para el tratamiento de trastornos psíquicos).

Por lo tanto, NEUTRODICIN puede utilizarse para el tratamiento de los siguientes trastornos:

- movimientos excesivos y/o involuntarios, llamados hiperquinesias, como en la corea de Huntington.
- movimientos involuntarios, repetitivos, llamados tics, incluyendo el tratamiento de la enfermedad denominada síndrome de Giles de la Tourette.
- Trastornos del movimiento secundarios al uso crónico de ciertos medicamentos denominados disquinesias tardías, de mediana gravedad a graves; en esta forma de trastornos de movimiento NEUTRODICIN solo puede usarse cuando han fracasado otros tratamientos.

Composición de NEUTRODICIN

Cada comprimido de NEUTRODICIN contiene 25 mg de tetrabenazina.

Excipientes: lactosa, carboximetilcelulosa, anhídrido silícico coloidal, óxido férrico amarillo, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR NEUTRODICIN

No tome NEUTRODICIN si

- es alérgico (hipersensible) a la tetrabenazina o a cualquiera de los demás componentes de NEUTRODICIN,
- durante la lactancia,
- tiene su función hepática deteriorada,
- padece de depresión (ánimo decaído patológico) no tratada o inadecuadamente tratada,

- presenta pensamientos o comportamientos suicidas,
- presenta un tumor relacionado con la hormona prolactina (cáncer de mama o tumor hipofisiario),
- presenta un tumor en la glándula suprarrenal (feocromocitoma),
- está tomando algún medicamento que contenga el principio activo reserpina,
- padece la enfermedad de Parkinson o de síntomas similares a la enfermedad de Parkinson,
- está tomando determinados medicamentos contra depresión, llamados inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO). Entre un tratamiento con IMAO y un tratamiento con NEUTRODICIN deben transcurrir al menos 14 días.

Se requiere especial cuidado cuando se usa NEUTRODICIN

La tetrabenazina puede causar depresión (ánimo patológicamente decaído) o empeorar la depresión preexistente. Si se producen depresiones, posiblemente estas pueden controlarse mediante una reducción de dosis. Se han comunicado casos aislados de pacientes bajo tratamiento con tetrabenazina que desarrollaron pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de observar depresiones marcadas o si se producen pensamientos suicidas, se debería discontinuar la administración de la tetrabenazina. Si en su caso durante el tratamiento con NEUTRODICIN se manifiestan depresiones, debe informar a su médico. Él tomará las medidas necesarias.

El NEUTRODICIN puede provocar síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson y aumentar los síntomas preexistentes de la enfermedad de Parkinson. Si ese es su caso, debe informar a su médico. Él tomará las medidas necesarias.

Durante el tratamiento con NEUTRODICIN en casos aislados puede presentarse un cuadro llamado síndrome neuroléptico maligno (SNM). En algunos casos aislados puede llegarse a un estado con riesgo de vida en el que se produce fiebre alta, sudoración, oscilaciones de la presión arterial, rigidez muscular y alteración de la conciencia. Si llegara a observar algunos de estos síntomas en su caso, debe acudir de inmediato a su médico o al centro de atención más próximo.

Durante la toma más prolongada de NEUTRODICIN pueden incrementarse los niveles de la hormona prolactina. Si aparecen síntomas que pudieran estar relacionados al aumento de esta hormona, como trastornos menstruales, aumento del tamaño de las mamas o secreciones a través del pezón, su médico le solicitará las pruebas de laboratorio apropiadas y considerará si tiene que seguir con el tratamiento.

La tetrabenazina produce una leve prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG). En consecuencia debe avisar a su médico si presenta antecedentes de trastornos del ritmo cardíaco o del llamado síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT del ECG.

Uso de NEUTRODICIN con otros medicamentos

Debe informar a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, inclusive si se tratara de medicamentos de venta libre.

Los siguientes medicamentos pueden interaccionar con NEUTRODICIN en caso de administración concomitante:

- Levodopa, un medicamento utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- Medicamentos que tengan un efecto sedante en el cerebro, como por ejemplo tranquilizantes mayores, inductores del sueño y analgésicos fuertes.
- Medicamentos antihipertensivos (para disminuir la presión arterial) y fármacos llamados beta bloqueantes (medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca y la presión arterial).

- Determinados medicamentos que disminuyan la eliminación de la tetrabenazina, como por ejemplo fluoxetina, paroxetina, quinidina, duloxetina, terbinafina, amiodarona, sotalol.

- Reserpina, un medicamento que se utiliza también para tratar los trastornos del movimiento de la corea de Huntington no debe tomarse junto a NEUTRODICIN. Debe esperarse 20 días entre la suspensión de la administración de reserpina y el inicio del tratamiento con NEUTRODICIN.

- IMAO, medicamentos utilizados en el tratamiento de la depresión. Para evitar el riesgo de una potencial interacción grave con la consecuencia de una crisis de hipertensión, debe transcurrir al menos un período de 14 días entre la discontinuación de NEUTRODICIN y el inicio del tratamiento con un IMAO, como también entre la interrupción de la administración del IMAO y el comienzo del tratamiento con NEUTRODICIN.

Uso de NEUTRODICIN junto con alimentos y bebidas

NEUTRODICIN puede administrarse con o sin alimentos.

El efecto sedante de NEUTRODICIN puede potenciarse con el consumo simultáneo de alcohol.

Embarazo y lactancia

No debe usar NEUTRODICIN durante el embarazo, salvo que su médico lo considere realmente imprescindible.

Debe informar a su médico si estuviera embarazada, o si pensara o intentara quedar embarazada. Su médico decidirá si a pesar de ello puede tomar NEUTRODICIN o si prescinde de ello.

Durante el tratamiento con NEUTRODICIN no debe amamantar a su bebé. En caso que el medicamento no pueda interrumpirse deberá suspender el amamantamiento.

Capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias

NEUTRODICIN puede causar somnolencia. Esto puede afectar su capacidad de conducir vehículos o de operar maquinarias. Debería informar a su médico de los efectos de NEUTRODICIN sobre su capacidad de atención, porque el medicamento puede afectar de manera muy diferente a las personas.

Información importante sobre los demás componentes de NEUTRODICIN

Este medicamento contiene Lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar NEUTRODICIN.

3. CÓMO TOMAR NEUTRODICIN

Siga exactamente las instrucciones de administración de NEUTRODICIN indicadas por su médico.

Su médico le indicará la dosis inicial, que será baja, y dependerá de su cuadro patológico. Posteriormente, según su tolerancia y respuesta al tratamiento su médico le puede indicar que aumente lentamente la dosis hasta alcanzar aquella efectiva para su enfermedad. La dosis requerida puede diferir de un paciente a otro. Por lo tanto, las recomendaciones de dosis a continuación sólo se indican a modo de referencia. En todos los casos debe cumplir con las indicaciones de su médico, quien controlará la dosificación en intervalos regulares.

Si su médico le indica una dosis diaria menor a 50 mg por día de Tetrabenazina:

En general la dosis inicial es de 12,5 mg por día de tetrabenazina (1/2 comprimido de NEUTRODICIN) administrados una sola vez por la mañana. Luego de una semana la dosis puede aumentarse a 25 mg por día administrados en dos tomas diarias de 12,5 mg cada una (1/2 comprimido de NEUTRODICIN, dos veces al día). Posteriormente su médico le ajustará la dosis semanalmente, según su respuesta y tolerancia al tratamiento,

con aumentos no mayores a 12,5 mg (1/2 comprimido de NEUTRODICIN) por semana. Si usted llegara a necesitar una dosis de 37,5 a 50 mg de NEUTRODICIN al día, esta dosis deberá administrarla en tres tomas durante el día. La dosis máxima por cada toma no debe ser mayor a 25 mg (1 comprimido de NEUTRODICIN). Consulte a su médico si durante la toma de las dosis llegara a notar inquietud, nerviosismo, temblor, angustia, ansiedad o aumento del sueño.

Si su médico le indica una dosis diaria mayor a 50 mg por día de tetrabenazina:

Si usted requiere más de 50 mg al día de tetrabenazina para lograr la respuesta al tratamiento, su médico deberá solicitarle un estudio genético que dará información de como usted elimina el medicamento de su cuerpo. En base al resultado de ese estudio, su médico le indicará la dosis adecuada de NEUTRODICIN.

Si usted elimina sin dificultades la tetrabenazina de su cuerpo, su médico podrá ajustarle semanalmente la dosis según su respuesta y tolerancia al tratamiento hasta un máximo de 100 mg por día de Tetrabenazina (4 comprimidos de NEUTRODICIN al día) y con no más de 37,5 mg de Tetrabenazina por toma (1 y 1/2 comprimido de NEUTRODICIN al día).

Si usted, según ese estudio genético, elimina en forma incompleta o lenta de su cuerpo la tetrabenazina, no deberá sobrepasar la dosis de 50 mg de tetrabenazina por día (2 comprimidos de NEUTRODICIN al día) y no más de 25 mg de Tetrabenazina por toma (1 comprimido de NEUTRODICIN por día).

Si usted tiene más de 65 años, su médico le indicará cual es la dosis adecuada a su edad, que en general es menor, tanto al inicio como en el seguimiento del tratamiento con respecto a los adultos más jóvenes.

Si sufre de trastornos hepáticos o renales es posible que su médico le indique otro ritmo de toma del medicamento y/u otra dosificación.

Cómo tomar los comprimidos de NEUTRODICIN

Los comprimidos deben tragarse sin masticar con una cantidad suficiente de líquido (agua u otra bebida sin alcohol).

Si toma más NEUTRODICIN del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de NEUTRODICIN, póngase en contacto con su médico, concorra al hospital más cercano o comuníquese con un centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvido tomar NEUTRODICIN

Debe continuar tomando NEUTRODICIN tal como se le ha indicado. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si discontinúa la toma de NEUTRODICIN

De ninguna manera debe modificar la posología de NEUTRODICIN sin previa consulta con su médico. Si desea interrumpir el tratamiento con NEUTRODICIN, también debe hablar antes con su médico al respecto.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

La evaluación de efectos secundarios se basa en los siguientes datos de frecuencia: muy frecuentes: que afecta a más de 1 de cada 10 pacientes, frecuentes: que afecta entre 1 y 10 de cada 100 pacientes, poco frecuentes: que afecta entre 1 y 10 de cada 1000

pacientes, raras: que afecta entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes; muy raras: que afecta a menos de 1 paciente de cada 10000.

Si usted presenta rigidez muscular, fiebre o trastornos de conciencia (como por ejemplo, confusión o alucinaciones), no debe continuar tomando NEUTRODICIN.

Comuníquese de inmediato con su médico o concurra al centro asistencial más próximo.

Otros efectos secundarios posibles

Muy frecuentes: Depresión (que en casos aislados estaba asociada con pensamientos suicidas y comportamiento suicida). Aturdimiento. Síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson como trastornos del equilibrio, temblores o exceso de salivación.

Frecuentes: Excitación, confusión, sensación de angustia, insomnio, desorientación, nerviosismo, agitación, trastornos del sueño.

Muy poco frecuente: Disminución de la cantidad de glóbulos blancos (leucopenia).

Movimiento circular incontrolado de los ojos, fotofobia.

En casos aislados: Síndrome neuroléptico maligno (estado en el que se produce fiebre alta, sudoración, oscilaciones de la presión arterial, rigidez muscular y alteraciones de la conciencia).

Otros efectos secundarios posibles cuya frecuencia no puede estimarse

Afecciones del sistema nervioso: trastornos de la regulación del equilibrio y de la coordinación de movimientos (ataxia), sensación de inquietud que se acompaña de la necesidad de moverse (acatisia), trastornos de movimientos con contracciones involuntarias de los músculos y posturas anormales (disonía) pérdida de memoria, mareos.

Afecciones cardíacas: disminución del ritmo cardíaco (bradicardia)

Afecciones vasculares: descenso de la presión arterial con mareos al ponerse de pie (hipotensión ortostática), crisis hipertensiva.

Afecciones del tracto digestivo: dificultades para tragar, náuseas, vómitos, dolor en el estómago, diarrea, constipación, sequedad de boca.

Afecciones de la piel y del tejido epidérmico: sudoración

Afecciones de los órganos sexuales y de la glándula mamaria: ciclo menstrual irregular

Trastornos generales: fatiga, debilidad, disminución de la temperatura del cuerpo (hipotermia).

Durante la toma más prolongada de NEUTRODICIN pueden incrementarse los niveles de la hormona prolactina en sangre (una hormona de la glándula hipófisis). Estos niveles se normalizan después de discontinuar el tratamiento. La consecuencia puede ser una secreción láctea anormal por el pezón (galactorrea), falta de menstruación o trastornos en la hemorragia menstrual, aumento de tamaño de las mamas en el hombre (ginecomastia), dolores de pecho, trastornos del orgasmo e impotencia.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, debe informar a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE NEUTRODICIN

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

No utilice NEUTRODICIN después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE

Los comprimidos de NEUTRODICIN son ranurados de color amarillo. Cada envase contiene 20, 30, 60, 112, 120, 500 y 1000 comprimidos ranurados, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

7. INFORMACIÓN ADICIONAL

Para información adicional del producto comunicarse al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016- 6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también 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.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:



ARGOMEDO Andrea Vanina
Apoderada y Co-Directora Técnica
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CONTINO Pablo Gustavo
Director Técnico
BIOPROFARMA S.A.
30649364040



PROYECTO DE PROSPECTO

NEUTRODICIN
TETRABENAZINA 25 mg
Comprimidos ranurados

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido ranurado contiene:

Tetrabenazina	25,00 mg
Lactosa	40,00 mg
Carboximetilcelulosa reticulada	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg
Óxido férrico amarillo	0,30 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	100,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antidisquinético.
Código ATC: N07XX06

INDICACIONES

NEUTRODICIN 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.).

La tetrabenazina no está indicada en el manejo de las disquinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

El mecanismo exacto por el cual la tetrabenazina ejerce sus efectos antidisquinéticos es desconocido, pero se cree que está relacionado con una depleción reversible de las monoaminas (tales como dopamina, serotonina, noradrenalina e histamina) en las terminales nerviosas. La tetrabenazina inhibe reversiblemente el transportador de monoaminas vesicular tipo 2 humano (VMAT2), dando por resultado una disminución en la recaptación de monoaminas hacia las vesículas sinápticas y el agotamiento de los depósitos de monoaminas. El VMAT2 humano también es inhibido por el principal metabolito circulante de la droga en humanos, la dihidrotetrabenazina (HTBZ), conformado por el alfa-HTBZ y la beta-HTBZ.

Los efectos centrales de la 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 la tetrabenazina varía de 16 a 24 horas.

También posee un efecto antagonista sobre los 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*.

Farmacocinética

Absorción y distribución

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

Los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de la tetrabenazina fueron estudiados en individuos que recibieron una sola dosis con y sin alimento. Los alimentos no tuvieron ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas promedio, la $C_{máx}$, o el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) del alfa-HTBZ o del beta-HTBZ.

Por lo tanto, la tetrabenazina puede administrarse con o sin alimentos.

Estudios en seres humanos demostraron que, luego de una inyección intravenosa de la tetrabenazina o la alfa-HTBZ marcado con ^{14}C , la radiactividad se distribuye 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 la tetrabenazina, la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ en plasma humano para concentraciones entre 50 y 200 ng/ml. La unión de la tetrabenazina fue del 82% a 85%, la unión de la alfa-HTBZ fue del 60% a 68%, y la unión de la beta-HTBZ fue del 59% a 63%.

Metabolismo

Los metabolitos circulantes más importantes, la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ, tienen una vida media de 4-8 horas y de 2-4 horas, respectivamente. La alfa-HTBZ y la beta-HTBZ son formados por la carbonil reductasa, principalmente en el hígado. La alfa-HTBZ es luego O-desalquilada por las enzimas de la CYP450, principalmente CYP2D6, con una cierta contribución de CYP1A2. La beta-HTBZ es O-desalquilada principalmente por la CYP2D6.

Después de la administración oral en humanos, se han identificado por lo menos 19 metabolitos de la tetrabenazina. La HTBZ O-desalquilada, la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ son los metabolitos circulantes principales y se metabolizan posteriormente a conjugados sulfato o glucurónido.

Según estudios *in vitro* la CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2E1 no desempeñan un papel importante en el metabolismo de la alfa-HTBZ o de la beta-HTBZ. Los resultados de estudios *in vitro* no sugieren que la tetrabenazina, la alfa-HTBZ o la beta-HTBZ inhiban en forma clínicamente significativa a las CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A. No se evaluaron los efectos sobre la CYP2B6. Estudios *in vitro* sugieren que la ni la tetrabenazina ni sus metabolitos (la alfa HTBZ y la beta HTBZ) produzcan una inhibición clínicamente significativa de las CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19.

Ni la tetrabenazina, ni sus metabolitos son sustratos o inhibidores *in vivo* de la glicoproteína P, en concentraciones clínicamente relevantes.

Excreción

Después de la administración oral, la 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 a 16% de la dosis. No se encontró en orina humana, la tetrabenazina inalterada. La excreción urinaria de la alfa-HTBZ o la beta-HTBZ correspondió a menos del 10% de la dosis administrada. Los metabolitos circulantes, incluyendo los conjugados sulfato y glucurónico de los metabolitos de la HTBZ, así como productos del metabolismo oxidativo, corresponden a la mayoría de los metabolitos en la orina.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La elección de la dosis apropiada de NEUTRODICIN implica una titulación cuidadosa de la terapia, a fin de determinar una dosis individualizada para cada paciente, de acuerdo a la tolerancia y respuesta individuales. La dosis inicial de NEUTRODICIN debe ser baja, y 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 NEUTRODICIN debe ser individualizada. La dosis inicial debe ser de 12,5 mg por día, administrados 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. NEUTRODICIN 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 por toma 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 NEUTRODICIN 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 NEUTRODICIN debe ser individualizada.

Para pacientes que expresan CYP2D6 (metabolizadores extensos o intermedios):

Para dosis mayores a 50 mg por día, NEUTRODICIN 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 por toma 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 NEUTRODICIN 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 por toma recomendada es de 25 mg y la máxima dosis diaria recomendada es de 50 mg.

Discontinuación del tratamiento con NEUTRODICIN

El tratamiento con NEUTRODICIN 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 la 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 NEUTRODICIN al reiniciar el tratamiento. Para una interrupción del tratamiento de corto plazo (menos de 5 días), el tratamiento puede reiniciarse en la dosis previa de mantenimiento sin la titulación.

Pacientes con deterioro hepático

Esta contraindicado el uso de la tetrabenazina en pacientes con enfermedad hepática.

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 ya recibe una dosis estable de la tetrabenazina.

En pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de CYP2D6 fuertes, la dosis diaria de la tetrabenazina debe ser reducida a la mitad. Para iniciar el tratamiento con NEUTRODICIN 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. No ha sido evaluado el efecto de los inhibidores moderados o débiles de CYP2D6, tales como duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina.

CONTRAINDICACIONES

NEUTRODICIN está contraindicado en:

- Pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas, o pacientes con depresión no tratada o inadecuadamente tratada.
- Pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Pacientes con función hepática deteriorada.
- Pacientes que presenten tumor relacionado con la hormona prolactina (cáncer de mama o tumor hipofisiario).
- Pacientes que presenten tumor en la glándula suprarrenal (feocromocitoma).
- Pacientes que reciben inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAO). Deben pasar no menos de 14 días entre la suspensión del IMAO y el inicio de la terapia con la tetrabenazina, así como entre la suspensión de la tetrabenazina y el inicio de un inhibidor de la MAO.

Pacientes que reciben reserpina. Deben transcurrir por lo menos 20 días después de la última dosis de reserpina antes de comenzar con la tetrabenazina.

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la tetrabenazina o algún otro de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Depresión y tendencia suicida

La tetrabenazina puede aumentar el riesgo de depresión y de pensamientos y comportamientos suicidas en los pacientes. En pacientes donde se considere el uso de NEUTRODICIN deben evaluarse los riesgos de depresión y tendencias suicidas frente a la necesidad clínica de controlar los movimientos coreiformes. Se debe controlar a los pacientes en forma estrecha, para detectar en forma temprana 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 la 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. NEUTRODICIN está contraindicado en pacientes que tienen pensamientos o comportamientos suicidas y en pacientes con depresión no tratada o medicada en forma inadecuada.

La dosis de NEUTRODICIN debe ser disminuida de presentarse depresión o tendencias suicidas.

Puede ser de utilidad iniciar un tratamiento concurrente con antidepresivos o aumentar la dosis del antidepresivo concomitante. Se debe disminuir la dosis de NEUTRODICIN en un 50% en pacientes que inicien tratamiento con antidepresivos que sean fuertes inhibidores de la CYP2D6 (tales como paroxetina y fluoxetina). Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con NEUTRODICIN, si la depresión o las tendencias suicidas no se resuelven.

Se recomienda precaución también al usar NEUTRODICIN 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 de los metabolitos alfa- y beta-HTBZ.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un desorden progresivo caracterizado por alteraciones cognitivas, psiquiátricas y motoras. Aunque la tetrabenazina ha demostrado disminuir la corea de la enfermedad de Huntington en un ensayo controlado, también demostró causar un empeoramiento leve de las alteraciones cognitivas, psiquiátricas y motoras. Se desconoce si estos efectos persisten, se resuelven o empeoran con la continuación del tratamiento. Por lo tanto, el uso apropiado de la droga requiere prestarle atención a todas las facetas del proceso de la enfermedad. El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de la 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; la disminución o interrupción de la administración de la droga puede ayudar a distinguir entre las dos posibilidades. En algunos pacientes, la corea subyacente puede mejorar por sí misma con el tiempo, disminuyendo la necesidad de la tetrabenazina.

Necesidad de dosificación cuidadosa de NEUTRODICIN

La dosificación apropiada de NEUTRODICIN implica la titulación cuidadosa para determinar una dosis individualizada para cada paciente. Cuando se prescribe por primera vez, la terapia de NEUTRODICIN 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. Algunos efectos adversos tales como depresión, fatiga, insomnio, somnolencia/sedación, parkinsonismo y acatisia pueden ser dependientes de la dosis y se pueden resolver o disminuir con el ajuste de la dosificación o con tratamiento específico. Si el efecto adverso no resuelve ni disminuye, se debe considerar la

discontinuación de NEUTRODICIN. Dosis mayores a 50 mg no deben administrarse sin genotipificación del citocromo CYP2D6.

Pruebas de laboratorio

Antes de que los pacientes reciban una dosis diaria de la 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 la tetrabenazina a pacientes MP, la exposición será substancialmente más alta (alrededor de 3 veces para el alfa-HTBZ y 9 veces para la beta-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.

Síndrome Neuroléptico Maligno

Se reportó con tetrabenazina y otras drogas que disminuyen la transmisión dopaminérgica, el síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca).

Otros signos adicionales pueden incluir la elevación de la enzima creatininfosfoquinasa, mioglobinuria, rabdomiólisis 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 sistémica) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o inadecuadamente tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpes de calor, fiebre ante el fármaco y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del SNM debe incluir: (1) la discontinuación inmediata de la tetrabenazina y de otros fármacos 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 la 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.

PRECAUCIONES

Acatisia, excitabilidad y agitación

Se ha observado acatisia en estudios clínicos con pacientes con corea asociada a enfermedad de Huntington tratados con la tetrabenazina. En pacientes que reciben la tetrabenazina se debe monitorear la aparición de la acatisia, como también 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 NEUTRODICIN debe ser reducida. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la discontinuación de la terapia.

Parkinsonismo

La tetrabenazina puede inducir parkinsonismo farmacológico, más frecuentemente en pacientes ancianos. No debe administrarse NEUTRODICIN en pacientes con enfermedad de Parkinson. En estudios clínicos en pacientes con corea asociada a enfermedad de Huntington, se observaron síntomas sugestivos de parkinsonismo (bradiquinesia, hipertonia y rigidez) en pacientes tratados con la 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 el fármaco y la progresión de la enfermedad. El parkinsonismo inducido por el fármaco puede causar mayor inhabilidad funcional que la corea no tratada para algunos pacientes con enfermedad de Huntington.

Debe considerarse la reducción de la dosis de la tetrabenazina o inclusión la discontinuación del tratamiento, si un paciente desarrolla parkinsonismo durante la terapia con NEUTRODICIN.

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. Éste último síntoma puede ser asociado a neumonía aspirativa. La tetrabenazina y otros fármacos que reducen la transmisión dopaminérgica se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de Huntington debido al riesgo de neumonía aspirativa.

Sedación y somnolencia

La sedación es el efecto adverso que limita la dosis de la tetrabenazina.

Se observó en estudios clínicos que la aparición de sedación, produjo el fin de la titulación de la droga o una disminución de la dosis. En la mayoría de los casos, la disminución de la dosis, produjo una baja en el nivel de sedación. Se reportó, en algunos pacientes, sedación intolerable con dosis más bajas a las efectivas.

Hipotensión e hipotensión ortostática

La tetrabenazina produjo mareos posturales en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas de 25 o 50 mg, se documentó un caso de síncope y uno de ortostatismo. Los mareos ocurrieron también en pacientes tratados con la tetrabenazina en ensayos clínicos; la presión arterial no fue medida durante estos acontecimientos. En pacientes con tendencia a la hipotensión, se debe considerar el monitoreo de los signos vitales en postura erguida.

Prolongación QTc

La tetrabenazina causa un pequeño aumento (cerca de 8 milisegundos) en el intervalo QT corregido (QTc). La prolongación del 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 la tetrabenazina conjuntamente con otras drogas que prolongan el intervalo QTc, por ejemplo: clorpromacina, tioridacina, ziprasidona, moxifloxacina, quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol, o cualquier otra medicación que se conozca que prolonga el intervalo QTc. La tetrabenazina se debe evitar también en pacientes con síndrome congénito de QT largo y en pacientes con historia de arritmia cardíaca. Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de "*torsade de pointes*" y/o muerte repentina en asociación con el uso de los fármacos que prolongan el intervalo QTc, por ejemplo bradicardia, hipokalemia o hipomagnesemia, uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc y presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Hiperprolactinemia

La tetrabenazina aumenta las concentraciones séricas de prolactina en humanos. Aunque concentraciones elevadas de prolactina sérica pueden causar amenorrea, galactorrea, ginecomastia e impotencia, la significación clínica es desconocida. Se asoció el aumento crónico de los niveles de prolactina con bajos valores de estrógenos y aumento en el riesgo 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 la tetrabenazina.

Disquinesia Tardía (DT)

Se puede desarrollar un síndrome potencialmente irreversible de movimientos disquinéticos involuntarios, en pacientes tratados con fármacos neurolépticos.

Se demostró, en un modelo animal, que la administración aguda de reserpina, un fármaco que disminuye las monoaminas en las terminales nerviosas, producía masticación vacía en ratas. Aunque se desconoce la fisiopatología de la disquinesia tardía la hipótesis más aceptada es un bloqueo pos-sináptico prolongado del receptor de dopamina que provoca una supersensibilidad a la dopamina. Ni reserpina ni la tetrabenazina, que disminuyen la dopamina, se han asociado como causa de disquinesia tardía, pero dado que el agotamiento pre-sináptico de dopamina podría conducir teóricamente a supersensibilidad a la dopamina, y dado que la tetrabenazina puede causar los síntomas extrapiramidales asociados también a los neurolépticos (por ejemplo, parkinsonismo y acatisia) se debe estar alerta ante el posible riesgo de Disquinesia Tardía (D.T). Se debe considerar la discontinuación de NEUTRODICIN, si aparecen signos y síntomas de DT.

Unión a tejidos que contienen melanina

Dado que la 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 la tetrabenazina. Se desconoce la importancia clínica de la unión de la tetrabenazina a los tejidos que contienen melanina. 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

No se evaluó la farmacocinética de la tetrabenazina ni de sus metabolitos en individuos que no expresan la enzima CYP2D6 (MP), es probable que la exposición a la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ esté aumentada, en comparación a individuos que expresan la enzima (ME), con un aumento similar al observado en pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP2D6 (3 y 9 veces, respectivamente). Los pacientes deben ser genotipificados para CYP2D6 antes del tratamiento con dosis diarias de la tetrabenazina superiores a 50 mg. Los pacientes que son MP no deben ser tratados con dosis diarias mayores de 50 mg.

Interacciones con otras drogas

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): Se ha informado acerca de casos de excitación y reacciones hipertensivas en pacientes medicados con desipramina o con un IMAO a los cuales se les agregó la tetrabenazina.

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

Levodopa: La tetrabenazina exacerba el parkinsonismo y por ende, atenúa los efectos de la levodopa.

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

Inhibidores de CYP2D6: La alfa-HTBZ y la beta-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 la tetrabenazina y de sus metabolitos fue estudiado en

individuos sanos que recibían una dosis única de 50 mg de la tetrabenazina, después de 10 días de administración diaria de 20 mg de paroxetina. Se observó un aumento de aproximadamente 30% en la $C_{máx}$ y un aumento de 3 veces en el ABC para la alfa-HTBZ, en los individuos que recibieron paroxetina antes de la tetrabenazina, en comparación con aquellos que recibieron solamente la tetrabenazina. Para la beta-HTBZ, la $C_{máx}$ y el ABC aumentaron en 2,4 y 9 veces, respectivamente. La vida media de eliminación de la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ fue de aproximadamente 14 horas cuando se administró la tetrabenazina luego de la paroxetina. 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 la tetrabenazina, por lo cual se recomienda una disminución del 50% en la dosis diaria de la tetrabenazina. No se evaluó el efecto de los inhibidores moderados o débiles de CYP2D6, tales como duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina.

Otros inhibidores del Citocromo P450: De acuerdo con estudios *in vitro*, no es probable una interacción clínicamente significativa entre la 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 la tetrabenazina. El médico debe esperar la reaparición de la corea antes de administrar la tetrabenazina, a fin de evitar una sobredosificación y una depleción importante de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central. Por lo menos 20 días deben transcurrir después de finalizada la terapia con reserpina antes de comenzar con la tetrabenazina. No deben ser utilizadas en forma concurrente la tetrabenazina y la reserpina.

Digoxina: La digoxina es un sustrato para la glicoproteína - P. 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, la tetrabenazina no afecta a la glicoproteína - P en el tracto intestinal. Los estudios *in vitro* tampoco sugieren que la tetrabenazina o sus metabolitos sean inhibidores de la glicoproteína - P.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con la tetrabenazina.

Fue negativo el ensayo de reversión de la mutación bacteriana *in vitro* para la tetrabenazina y sus metabolitos.

La tetrabenazina fue clastogénico en el test de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de ovario de hámster chino, en presencia de activación metabólica. Los metabolitos alfa-HTBZ y beta-HTBZ fueron clastogénicos en el test de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de pulmón de hámster chino, en presencia de activación metabólica. Se llevó a cabo el test del micronúcleo *in vivo* en ratones machos y en ratas hembras y machos. La 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 la tetrabenazina.

Embarazo Categoría C

La 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/m^2). 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 la 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, se observó un aumento en los fetos muertos y en la mortalidad postnatal con 15 y 30 mg/kg/día y en todas las dosis retraso en la maduración. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La tetrabenazina se debe utilizar durante el embarazo solamente si los posibles beneficios justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la 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, se debe tomar una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento, considerando la importancia del fármaco en la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

La tetrabenazina puede ocasionar sedación e hipotensión ortostática. Por tal motivo se recomienda precaución en pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias hasta conocerse los efectos de la 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 ha sido establecida la seguridad y eficacia en niños.

Empleo en ancianos

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

Empleo en insuficiencia renal o hepática

No se estudió el efecto de la insuficiencia renal sobre los metabolitos primarios.

Se comparó la disposición de la tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática crónica leve a moderada e individuos con función hepática normal, que recibieron una sola dosis de 25 mg de la tetrabenazina. En pacientes con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas de la tetrabenazina fueron similares o mayores a las concentraciones de la alfa-HTBZ, reflejando la marcada disminución en el metabolismo de la tetrabenazina a la alfa-HTBZ. La C_{max} promedio de la 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 la tetrabenazina en pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente de 17,5 horas. El tiempo a la concentración máxima (T_{max}) de la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ se retrasó levemente en personas con insuficiencia hepática, en comparación a los controles de edad comparable (1,75 horas contra 1,0 hora), y la vida media de eliminación de la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ se prolongó a aproximadamente 10 y 8 horas, respectivamente. La exposición a la alfa-HTBZ y la beta-HTBZ fue aproximadamente 30-39% mayor en pacientes con insuficiencia hepática, respecto a los controles de edad comparable. Se desconoce la seguridad y eficacia del aumento de exposición de la tetrabenazina y otros metabolitos circulantes, por lo cual no es posible recomendar una dosis de la tetrabenazina en la insuficiencia hepática. NEUTRODICIN es contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Lactosa

NEUTRODICIN contiene lactosa en su composición. No deben ser tratados con este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos con la tetrabenazina, las reacciones adversas más 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: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raras: $\leq 1/10000$)

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.

Trastornos del sistema nervioso

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

Muy rara: Síndrome neuroléptico maligno.

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

Trastornos oculares

Muy raras: Crisis oculógiras, fotofobia.

Trastornos cardiovasculares

Frecuencia no conocida: Bradicardia, hipotensión postural, crisis hipertensiva.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Problemas con la deglución, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, diarrea, constipación, 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

Frecuencia no conocida: Fatiga, debilidad, hipotermia.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 fármaco con actividad sobre el sistema nervioso central. Se deben monitorear los signos vitales y el ritmo cardíaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:

• *Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Tel.: (011) 4962-6666/2247.*

- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20, 30, 60, 112, 120, 500 y 1000 comprimidos ranurados de color amarillo, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com
Fecha última revisión:



ARGOMEDO Andrea Vanina
Apoderada y Co-Directora Técnica
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

BIOPROFARMA S.A.
CONTINO Pablo-Gustavo
Director Técnico
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

PROYECTO DE ALUMINIO

Neutrocin®

Tetrabenazina 25 mg
Tetrabenazine 25 mg
Comprimidos

 **BIO
PROFARMA**



Industria Argentina

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



*firma
Digital*

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

 **anmat**
 **PROFARMA**
*firma
Digital*

FERNANDEZ Leonardo Fabian
Apoderado
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

PROYECTO DE ESTUCHE**NEUTRODICIN®****TETRABENAZINA 25 mg****Comprimidos ranurados**

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Contenido por unidad de venta: Cada envase contiene 20 comprimidos ranurados. *.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido ranurado contiene:

Tetrabenazina; Lactosa Monohidrato; Croscarmelosa Sódica; Dióxido de Silicio Coloidal; Óxido Férrico Amarillo; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 200.

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS****Dirección Técnica:** Pablo G. Contino, Farmacéutico.Elaborado en Laboratorios Bagó, Calle 4 N° 1429, La Plata, Buenos Aires,
C.P. 1900, República Argentina.Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

***Nota: Las presentaciones por 30, 60, 112 y 120 comprimidos ranurados llevarán el mismo texto.**

PROYECTO DE ESTUCHE

NEUTRODICIN®

TETRABENAZINA 25 mg

Comprimidos ranurados

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Contenido por unidad de venta: Cada envase contiene 500 comprimidos ranurados. *. Envase hospitalario Exclusivo.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido ranurado contiene:

Tetrabenazina; Lactosa Monohidrato; Croscarmelosa Sódica; Dióxido de Silicio Coloidal; Óxido Férrico Amarillo; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina PH 200.

Lote:

Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Bagó, Calle 4 N° 1429, La Plata, Buenos Aires, C.P. 1900, República Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

BIOPROFARMA S.A.


Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

***Nota: La presentación por 1000 comprimidos ranurados llevará el mismo texto.**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



ARGOMEDO Andrea Vanina
Apoderada y Co-Directora Técnica
BIOPROFARMA S.A.
30649364040


CONTINO Pablo-Gustavo
Director Técnico
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

21 de diciembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 13705

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58218

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000024-15-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TETRABENAZINA 25 mg - COMPRIMIDO

644526


anmat

SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2491

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869

Buenos Aires, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.

DISPOSICIÓN N° 13705

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58218

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NEUTRODICIN

Nombre Genérico (IFA/s): TETRABENAZINA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TETRABENAZINA 25 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 40 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,5 mg NÚCLEO 1 OXIDO FERRICO AMARILLO 0,3 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) CSP 100 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 5-7-10-14-15-20 COMPRIMIDOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 20, 30, 60, 112, 120, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RANURADOS POR ESTUCHE. LAS DOS ÚLTIMAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 20, 30, 60, 112, 120, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Céspedes 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: N07XX06

Acción terapéutica: OTRAS DROGAS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: NEUTRODICIN 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.). La tetrabenazina no está indicada en el manejo de las disquinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGÓ	2756/14 y 8126/14	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGÓ	2756/14 y 8126/14	CALLE 4 N°1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA S.A.	5283/09	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000024-15-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA