



2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813

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

DISPOSICIÓN Nº **0518**

BUENOS AIRES, 25 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016492-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

0518

Registro.

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que se encuentra adjunto el Plan de Minimización de Riesgos presentado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., encontrándose aprobado a fs. 707/708 por el Departamento de Farmacovigilancia dependiente de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

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



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 617

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

0518

precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

ARTICULO 6º- Establécese que la firma IVAX ARGENTINA S.A. deberá dar cumplimiento al Plan de Minimización de Riesgos, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia dependiente de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º -Hácese saber a la firma IVAX ARGENTINA S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 5º y 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0518**

IVAX ARGENTINA S.A.

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016492-11-4

DISPOSICIÓN Nº:

0518

O. A. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.7.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0518**

Nombre comercial: TRENAZIN.

Nombre/s genérico/s: TETRABENAZINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J. A. GARCIA 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: TRENAZIN.

Clasificación ATC: N07XX06.

Indicación/es autorizada/s: Está indicada para el tratamiento de los movimientos anormales hiperquinéticos tales como la disquinesia tardía inducida por agentes neurolepticos, tics y síndrome de Gilles de la Tourette, hemibalismo y corea (Enfermedad de Huntington, corea vascular, etc.). No está indicada en el manejo de las disquinesias inducidas por levodopa en la Enfermedad de Parkinson. Sólo



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813".

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

debe ser usada por médicos con experiencia en el tratamiento de los movimientos anormales hiperquinéticos.

Concentración/es: 25 mg de TETRABENAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TETRABENAZINA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 7.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 82 mg, LACTOSA D.T. 114.6 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO DE TARTRAZINA 0.04 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO.

Presentación: envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 90, 120, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 90, 120, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

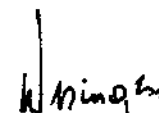
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

0518


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITuyente DE 1813".

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0518

Orsingher

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



271
8

PROYECTO DE RÓTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos (*)

**TRENAZIN
TETRABENAZINA
Comprimidos 25 mg
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:

Tetrabenzina	25,00 mg
Lactosa DT	114,60 mg
Celulosa microcristalina	82,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,20 mg
Estearato de magnesio	1,20 mg
Laca aluminica amarillo de ferruzina 30%	0,04 mg

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°..... IVAX Argentina S.A. - Sulpacha 1111 - Capital Federal.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLDMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



051

PROYECTO DE PROSPECTO

**TRENAZIN
TETRABENAZINA
Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Cada comprimido de 25 mg contiene:

Tetrabenazina	25,00 mg
Lactosa DT	114,80 mg
Celulosa microcristalina	82,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,20 mg
Estearato de magnesio	1,20 mg
Laca aluminica amarillo de tartrazina 30%	0,04 mg

Este medicamento contiene Tartrazina como colorante.

ACCION TERAPEUTICA

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 indicada para 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 indicada en el manejo de las disquinesias inducidas por levodopa en la Enfermedad de Parkinson. Tetrabenazina sólo debe ser usada por médicos con experiencia en el tratamiento de los movimientos anormales hiperquinéticos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción y Farmacodinamia

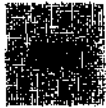
Se desconoce el mecanismo exacto por el cual Tetrabenazina ejerce sus efectos antidisquinéticos, pero se cree que está relacionado con su efecto como depletor reversible de los niveles de monoaminas (por ejemplo, dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) en las terminales nerviosas. Tetrabenazina inhibe en forma reversible el transportador de monoaminas vesicular tipo 2 humano (VMAT2), lo que ocasiona una disminución de la receptación de monoaminas hacia las vesículas sinápticas y el agotamiento de los depósitos de monoaminas. El VMAT2 humano también es inhibido por la dihidrotetrabenazina (HTBZ), una mezcla de α -HTBZ y β -HTBZ. α - y β -HTBZ, ambos metabolitos circulantes muy importantes en humanos. Los efectos centrales de Tetrabenazina son muy similares a los de la reserpina, pero difiere de esta última por poseer una menor actividad periférica y una duración de acción más corta. La duración de acción de Tetrabenazina varía de 16 a 24 horas. Tetrabenazina 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*.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castell 6701 (B1806ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Farmacocinética

Absorción y distribución

Una vez que Tetrabenazina es administrada por vía oral, el nivel de absorción es de al menos el 75%. Después de dosis orales únicas de entre 12,5 y 50 mg, las concentraciones plasmáticas de Tetrabenazina, por lo general, están por debajo del límite de detección debido al metabolismo hepático rápido y amplio de Tetrabenazina a los metabolitos activos α -HTBZ y β -HTBZ. Tanto α - como β -HTBZ son metabolizados principalmente por CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de α -HTBZ y β -HTBZ son alcanzadas entre los 60 y los 90 minutos posteriores a la administración de la dosis. Posteriormente, α -HTBZ y β -HTBZ se metabolizan a otro importante metabolito circulante, O-desalquilado-HTBZ, para el que la C_{max} se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración de la dosis.

Los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de Tetrabenazina fueron estudiados en individuos que recibieron una dosis única con y sin alimento. El alimento no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas promedio, la C_{max} , o el área bajo la curva (ABC) de la relación de la concentración con respecto al transcurso del tiempo del α -HTBZ o del β -HTBZ. Por lo tanto, Tetrabenazina puede administrarse sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Estudios en seres humanos demostraron que, después de una inyección intravenosa de Tetrabenazina o α -HTBZ marcados radiactivamente con ^{14}C , la radiactividad se distribuye rápidamente al cerebro, siendo la fijación mayor en el cuerpo estriado y la menor, en la corteza cerebral.

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 a proteínas de Tetrabenazina osciló entre el 82% y el 85%, la unión de α -HTBZ fluctuó entre el 60% y el 68%, y la unión de β -HTBZ varió entre el 59% y el 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, β -HTBZ se forman por la carbonil-reductasa, que se produce 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 O-desalquilado principalmente por CYP2D6.

Después de la administración oral en humanos, se identificaron al menos 19 metabolitos de Tetrabenazina. HTBZ O-desalquilado, α -HTBZ y β -HTBZ son los principales metabolitos circulantes y son posteriormente metabolizados a conjugados sulfato o glucurónico. Los resultados de los estudios *in vitro* no sugieren la probabilidad de que Tetrabenazina, α -HTBZ o β -HTBZ den lugar a una inhibición clínicamente significativa de CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A. Su efecto sobre CYP2B6 no se ha evaluado. Los estudios *in vitro* sugieren que no es probable que ni Tetrabenazina ni sus metabolitos α - o β -HTBZ ocasionen como resultado una inducción clínicamente significativa de CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19.

No es probable que ni Tetrabenazina ni sus metabolitos α - o β -HTBZ sean sustratos o inhibidores de la P-glicoproteína en concentraciones de relevancia clínica *in vivo*.

Eliminación

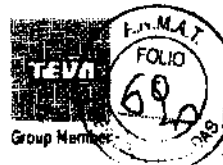
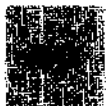
Una vez que se administra por vía oral, Tetrabenazina es metabolizada en forma exhaustiva en el hígado y los metabolitos son eliminados principalmente por vía renal. En un estudio de equilibrio de masa en voluntarios sanos, se observó que alrededor del 75% de la dosis fue excretada en la orina, y la recuperación en las heces representó aproximadamente el 7-16% de dicha 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, incluso los conjugados sulfato y glucurónico de los metabolitos HTBZ, además de los productos del metabolismo de oxidación, representan la mayoría de los metabolitos en la orina.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1806ACM) Campancheay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

No se ha realizado un estudio formal en pacientes pediátricos acerca de la farmacocinética de Tetrabenazina y sus principales metabolitos (Ver Uso en Poblaciones Específicas).

Pacientes geriátricos

No se ha realizado un estudio formal en pacientes geriátricos acerca de la farmacocinética de Tetrabenazina y sus principales metabolitos (Ver Uso en Poblaciones Específicas).

Género

No existe un efecto aparente del género sobre la farmacocinética de α -HTBZ o β -HTBZ.

Raza

No se ha realizado un estudio formal sobre los efectos de las diferencias raciales sobre la farmacocinética de Tetrabenazina y sus principales metabolitos.

Pacientes con disfunción renal

No se han realizados estudios formales sobre los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Tetrabenazina y sus principales metabolitos.

Pacientes con disfunción hepática

Se comparó la disposición de Tetrabenazina entre pacientes con insuficiencia hepática crónica leve a moderada e individuos con función hepática normal, que recibieron una única dosis de 25 mg de Tetrabenazina. En los pacientes con disfunción hepática, las concentraciones plasmáticas de Tetrabenazina fueron similares o superiores a las concentraciones de α -HTBZ, lo que refleja la marcada disminución del metabolismo de Tetrabenazina a α -HTBZ. Las C_{max} medias de Tetrabenazina en personas con disfunción hepática fueron aproximadamente entre 7 y 190 veces mayores que las concentraciones máximas detectadas en los sujetos sanos. La vida media de eliminación de Tetrabenazina en sujetos con disfunción hepática fue de aproximadamente 17,5 horas. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas (t_{max}) de α -HTBZ y β -HTBZ se retrasó levemente en los sujetos con disfunción hepática en comparación con los controles de edad emparejados (1,75 horas contra 1,0 hora) y la vida media de eliminación de α -HTBZ y β -HTBZ se prolongó entre aproximadamente 10 y 8 horas, respectivamente. La exposición a α -HTBZ y β -HTBZ fue aproximadamente 30-38% mayor en pacientes con disfunción hepática respecto de los controles de edad emparejados. La seguridad y la eficacia de este incremento en la exposición a la Tetrabenazina y otros metabolitos circulantes no se conocen, por lo que no es posible ajustar la psicología de Tetrabenazina en la disfunción hepática para garantizar el uso seguro. Por lo tanto, el uso de Tetrabenazina está contraindicado en pacientes con disfunción hepática. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y Uso en Poblaciones Específicas).

Pacientes que son metabolizadores deficientes o amplios de CYP2D6

Debe analizarse el genotipo de los pacientes en relación a la enzima metabolizadora de drogas, CYP2D6, antes de iniciar un tratamiento con dosis diarias de Tetrabenazina superiores a 50 mg (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y Uso en Poblaciones Específicas).

• Metabolizadores CYP2D6 deficientes

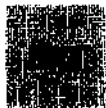
Si bien no se ha evaluado en forma sistemática la farmacocinética de Tetrabenazina y sus metabolitos en sujetos que no expresan la enzima metabolizadora de la droga, CYP2D6 (metabolizadores deficientes, [MD]), es posible que la exposición a α -HTBZ y β -HTBZ se incremente en forma similar a lo que se observó en pacientes que tomaban fuertes inhibidores de CYP2D6 (entre 3 y 9 veces, respectivamente). Los pacientes que sean MD no deben recibir dosis superiores a 50 mg diarios y la dosis máxima recomendada para administrar en una sola toma es de 25 mg (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y Uso en Poblaciones Específicas).

• Metabolizadores de CYP2D6 amplios o intermedios

En los pacientes que expresan la enzima CYP2D6 (metabolizadores amplios [MA] o intermedios [MI]), la dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg diarios y la dosis

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



máxima recomendada para administrar en una sola toma es de 37,5 mg (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y Uso en Poblaciones Específicas).

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de CYP2D6

Los estudios *in vitro* indican que α -HTBZ y β -HTBZ son metabolizados principalmente por CYP2D6. El efecto de la inhibición de CYP2D6 sobre la farmacocinética de la Tetrabenazina y sus metabolitos fue estudiado en 25 sujetos sanos a partir de la administración de una única dosis de 50 mg de Tetrabenazina, luego de 10 días de administración de 20 mg diarios de paroxetina, fuerte inhibidor de CYP2D6. Hubo un incremento de aproximadamente el 30% en las C_{max} y un aumento de cerca de 3 veces en el ABC para α -HTBZ, en individuos que recibieron paroxetina antes de la Tetrabenazina en comparación con aquellos que recibieron solamente Tetrabenazina. Para β -HTBZ, las C_{max} y el ABC se incrementaron 2,4 y 9 veces, respectivamente, en los sujetos 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 junto con paroxetina.

Los inhibidores fuertes de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina) incrementan marcadamente la exposición a estos metabolitos. El efecto de los inhibidores de CYP2D6 moderados o débiles, como duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina, sobre la exposición a Tetrabenazina y sus metabolitos no ha sido evaluado aún (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Interacciones Medicamentosas y Uso en Poblaciones Específicas).

Digoxina

Digoxina es un sustrato para la P-glicoproteína. Un estudio realizado en voluntarios sanos demostró que Tetrabenazina (25 mg dos veces al día durante 3 días) no afectó la biodisponibilidad de la digoxina, lo que sugiere que, si se administra en esta dosis, Tetrabenazina no afecta la P-glicoproteína en el tracto intestinal. Estudios *in vitro* tampoco sugieren que Tetrabenazina o sus metabolitos sean inhibidores de la P-glicoproteína.

Reserpina

Tetrabenazina está contraindicada en pacientes que reciben reserpina. Deben transcurrir al menos 20 días a partir de la interrupción de la reserpina antes de empezar a tomar Tetrabenazina (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e Interacciones Medicamentosas).

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Tetrabenazina está contraindicada en pacientes que tomen IMAO. Tetrabenazina no debe usarse en combinación con un IMAO ni dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de una terapia con un IMAO (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e Interacciones Medicamentosas).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales sobre la posología

La dosis crónica diaria de Tetrabenazina que se utiliza para tratar los movimientos anormales hiperquinéticos se determina para cada paciente en forma individual. La elección de la dosis apropiada de Tetrabenazina implica un ajuste cuidadoso de la dosis de la terapia, a fin de establecer una dosis individualizada para cada paciente, de acuerdo a la tolerancia y respuesta individuales. Cuando se receta por primera vez, la terapia con Tetrabenazina debe ajustarse en forma paulatina durante varias semanas para identificar una dosis de Tetrabenazina que disminuya los síntomas de la corea o disquinesia y que sea bien tolerada por el paciente. No se recomiendan dosis mayores a 100 mg/ día para ningún paciente.

Tetrabenazina puede ser administrada sin tener en cuenta la ingesta de alimentos (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Individualización de la dosis

La dosis de Tetrabenazina debe ser individualizada.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



05

Recomendación para la dosis de hasta 50 mg diarios

La dosis inicial debe ser de 12,5 mg diarios, administrados en una sola toma por la mañana. Transcurrida una semana, la dosis se debe aumentar a 25 mg diarios, administrados en dos tomas diarias de 12,5 mg cada una. Tetrabenazina debe titularse en forma paulatina a intervalos semanales con incrementos de 12,5 mg, para poder identificar cuál es la dosis bien tolerada que disminuye los síntomas de la corea o disquinesia. Si es necesaria una dosis de entre 37,5 y 50 mg diarios, debe ser administrada a través de un régimen de tres tomas diarias. La dosis máxima que se recomienda para administrar en una sola toma es de 25 mg. Si aparecen efectos adversos como acatisia, excitabilidad, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación no tolerable, debe suspenderse el ajuste de dosis y se debe disminuir la dosis. Si el efecto adverso no desaparece, debe considerarse la suspensión del tratamiento con Tetrabenazina o el inicio de otro tratamiento específico (por ejemplo, antidepresivos) [Ver REACCIONES ADVERSAS].

Recomendación para la dosis de más de 50 mg diarios

Los pacientes que requieren dosis de Tetrabenazina superiores a 50 mg diarios primero deben someterse a evaluaciones para analizar su genotipo de CYP2D6, para determinar si son metabolizadores deficientes (MD) o metabolizadores amplios (MA) o intermedios (MI) según su capacidad para expresar la enzima metabolizadora. Luego se debe individualizar la dosis de Tetrabenazina en función de si es MD, MI o MA (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Para pacientes que expresan CYP2D6 (Metabolizadores amplios e Intermedios):

Las dosis de los pacientes cuyo genotipo sea analizado y sean identificados como metabolizadores amplios (MA) o metabolizadores intermedios (MI) en función de CYP2D6, y necesitan dosis de Tetrabenazina superiores a 50 mg diarios, debe ser titulada lentamente a intervalos semanales con incrementos de 12,5 mg, para poder identificar la dosis tolerada que disminuya los síntomas de la corea o disquinesia. Las dosis superiores a 50 mg diarios deben ser administradas a través de un régimen de tres tomas diarias. La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg y la dosis máxima que se recomienda para administrar en una sola toma es de 37,5 mg. Si aparecen efectos adversos como acatisia, excitabilidad, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación no tolerable, debe suspenderse el ajuste de la dosis y se debe disminuir la dosis. Si el efecto adverso no desaparece, debe tenerse en cuenta la suspensión del tratamiento con Tetrabenazina o el inicio de otro tratamiento específico (por ejemplo, antidepresivos) (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Para pacientes que no expresan CYP2D6 (Metabolizadores deficientes):

En los metabolizadores deficientes (MD) para CYP2D6, la dosis inicial y el ajuste son similares a los de los MA y MI, excepto que la dosis máxima que se recomienda para administrar en una sola toma es de 25 mg y la dosis diaria recomendada no debe superar los 50 mg como máximo (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Pacientes bajo tratamiento con Inhibidores de CYP2D6

Se debe tener precaución al agregar un inhibidor fuerte de CYP2D6 como la quinidina o los antidepresivos (por ejemplo, fluoxetina y paroxetina) a un paciente que recibe ya una dosis estable de 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 deficientes por CYP2D6. El efecto de los inhibidores moderados o débiles de CYP2D6, tales como duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina no ha sido evaluado. (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Interacciones Medicamentosas, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Pacientes con disfunción hepática

Debido a que se desconoce la seguridad y la eficacia del incremento de la exposición a Tetrabenazina y otros metabolitos circulantes, es imposible ajustar la dosis de


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



Group Member



0578

Tetrabenazina en casos de disfunción hepática para garantizar un uso seguro del medicamento. Por ello, Tetrabenazina está contraindicado en pacientes con disfunción hepática (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Suspensión del tratamiento con Tetrabenazina

El tratamiento con Tetrabenazina puede ser suspendido sin necesidad de disminuir la dosis en forma gradual. La reaparición de la corea puede darse dentro de las 12 a 18 horas posteriores a la última dosis de Tetrabenazina (Ver Abuso y Dependencia de Sustancias).

Reinstauración del tratamiento

Al retomar el tratamiento luego de una interrupción de más de cinco (5) días o de una interrupción del tratamiento debida a un cambio en las condiciones médicas del paciente o en las medicaciones concomitantes, la dosis de la terapia con Tetrabenazina debe volver a ajustarse cuando se vuelva a administrar. En el caso de interrupciones de tratamiento de corto plazo, de menos de cinco (5) días, el tratamiento se puede retomar a partir de la dosis de mantenimiento anterior sin necesidad de reajustar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Tetrabenazina está contraindicada en:

- Pacientes con pensamientos activos de suicidio o en pacientes con depresión que no hayan recibido tratamiento o que hayan recibido un tratamiento inadecuado (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- Pacientes con función hepática reducida (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).
- Pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Deben pasar no menos de 14 días entre la suspensión del IMAO y el inicio de la terapia con Tetrabenazina, así como entre la suspensión de la Tetrabenazina y el inicio de un IMAO. (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e Interacciones Medicamentosas).
- Pacientes que reciben reserpina. Deben transcurrir al menos 20 días a partir de la interrupción de la reserpina antes de comenzar con Tetrabenazina (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES e Interacciones Medicamentosas).
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Tetrabenazina.

ADVERTENCIAS

Depresión y tendencia suicida
TRENAZIN® Tetrabenazina puede incrementar el riesgo de depresión y de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidio) en los pacientes tratados. Cualquier persona que considere el uso de Tetrabenazina debe evaluar el riesgo de depresión y tendencias suicidas con la necesidad clínica de controlar los movimientos coreiformes. La terapia debe ir acompañada de un control minucioso y observación cercana de los pacientes, para detectar la aparición o el empeoramiento de síntomas de depresión, de tendencias suicidas o de cambios inusuales del comportamiento. Se debe informar a los pacientes, las personas a cargo de su cuidado y las familias acerca del riesgo de depresión y tendencias suicidas, y deben ser instruidos para informar de inmediato al médico sobre cualquier comportamiento preocupante que se observe en el paciente.

Se debe tener particular cuidado cuando se tratan con Tetrabenazina pacientes con antecedentes de depresión o ideas o intentos anteriores de suicidio, cuyas frecuencias están aumentadas en la enfermedad de Huntington. Tetrabenazina está contraindicada en pacientes con pensamientos activos de suicidio y en pacientes con depresión que no hayan recibido tratamiento o que hayan recibido un tratamiento inadecuado (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 Apoderado



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 o al programa de farmacovigilancia de IVAX Argentina SA, al 0800-666-3342.

PRECAUCIONES

Empeoramiento del cuadro clínico en la enfermedad de Huntington y efectos adversos

La enfermedad de Huntington es un trastorno progresivo que se caracteriza por cambios en el estado de ánimo y en la cognición, corea, rigidez y pérdida gradual de la capacidad funcional. Aunque Tetrabenazina ha demostrado disminuir la corea en la enfermedad de Huntington en un ensayo controlado, también demostró provocar un desmejoramiento leve del estado de ánimo, la cognición, la rigidez y la capacidad funcional. Se desconoce si estos efectos persisten, desaparecen o empeoran con la continuación del tratamiento. Por lo tanto, para un uso correcto del medicamento, es necesario prestar atención a todos los aspectos del proceso de la enfermedad subyacente en el tiempo.

El médico debe reevaluar en forma periódica la necesidad de administrar Tetrabenazina a sus pacientes, evaluando el efecto beneficioso que tiene sobre los síntomas de la corea y los efectos adversos posibles, que incluyen depresión, desmejoramiento de la cognición, parkinsonismo, disfagia, sedación y somnolencia, acatisia, excitabilidad y discapacidad. Puede ser difícil distinguir entre los efectos adversos provocados por el medicamento y la progresión de la enfermedad subyacente. Disminuir la dosis o suspender el medicamento puede ayudar al médico clínico a distinguir entre estas dos posibilidades. En algunos pacientes, la corea subyacente puede mejorar espontáneamente con el tiempo, lo que hace que disminuya la necesidad de administrar Tetrabenazina.

Riesgo de depresión y tendencia suicida


Los pacientes con enfermedad de Huntington corren más riesgo de sufrir depresión o ideas o comportamientos suicidas (tendencia suicida). Tetrabenazina incrementa estos riesgos. Todos los pacientes que reciben tratamiento con Tetrabenazina deben ser observados para detectar la aparición o el empeoramiento de síntomas de depresión o tendencia suicida. Si la depresión o las ideas o los comportamientos suicidas no desaparecen, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Tetrabenazina.

En un estudio controlado con placebo, doble ciego y con una duración de 12 semanas, realizado en pacientes con corea asociada a la enfermedad de Huntington, 10 de 54 pacientes (19%) que recibieron tratamiento con Tetrabenazina informaron episodios adversos de depresión o empeoramiento de la depresión en comparación con los 30 pacientes tratados con placebo, para los cuales no se informó ningún caso. En dos estudios abiertos (en un estudio, 29 pacientes recibieron Tetrabenazina durante un período máximo de 48 semanas; en el segundo estudio, 75 pacientes recibieron Tetrabenazina durante un período máximo de 80 semanas), el índice de depresión o empeoramiento de la depresión fue del 35%.

En todos los estudios con Tetrabenazina para el tratamiento de la corea asociada a la enfermedad de Huntington (n=187), un paciente se suicidó, uno tuvo un intento de suicidio y seis manifestaron ideas suicidas.

Los médicos deben estar alertas frente al incremento del riesgo de suicidio en pacientes con enfermedad de Huntington independientemente de los índices de depresión. Los índices informados de suicidio entre las personas con enfermedad de Huntington varían entre el 3% y el 13%, y más del 25% de los pacientes tuvieron un intento de suicidio en algún momento durante el transcurso de la enfermedad.

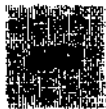
Se debe informar a los pacientes, las personas a cargo de su cuidado y las familias acerca del riesgo de depresión, empeoramiento de la depresión y tendencias suicidas asociado a Tetrabenazina, y deben ser instruidos para informar de inmediato al médico a cargo del tratamiento sobre cualquier comportamiento preocupante que se observe en


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 8701 (B1005ACM) Casapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



el paciente. Los pacientes con enfermedad de Huntington que expresen ideas suicidas deben ser evaluados inmediatamente.

Tetrabenazina puede incrementar el riesgo de depresión o comportamientos suicidas en pacientes con antecedentes de depresión o ideas o intentos previos de suicidio, o en pacientes que tengan enfermedades o condiciones o reciban tratamientos que provoquen depresión o tendencias suicidas. Tetrabenazina está contraindicada en pacientes con depresión que no hayan recibido tratamiento o que hayan recibido un tratamiento inadecuado o en pacientes con pensamientos activos de suicidio (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS, Uso en pacientes con enfermedades concomitantes y Uso en Poblaciones Específicas).

Pruebas de laboratorio

Antes de recetar una dosis diaria de Tetrabenazina superior a los 50 mg, debe analizarse el genotipo de los pacientes para determinar la expresión de la enzima metabolizadora de drogas CYP2D6, a fin de caracterizar a los pacientes en función de si son metabolizadores deficientes (MD), amplios (MA) o intermedios (MI) de Tetrabenazina.

Los pacientes que son MD de Tetrabenazina tendrán niveles significativamente mayores de los metabolitos primarios de la droga (cerca de 3 veces más para α -HTBZ y 9 veces más para β -HTBZ) que los pacientes que son MA. La posología debe ajustarse según la condición de metabolización de CYP2D6 del paciente. En los pacientes que sean identificados como metabolizadores CYP2D6 deficientes, la dosis diaria máxima total que se recomienda es de 50 mg y la dosis máxima que se recomienda para administrar en una sola toma es de 25 mg (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Riesgo de Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM)

Se ha informado un conjunto de síntomas potencialmente mortales, que a veces es denominado Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), asociado a la administración de Tetrabenazina y otras drogas que disminuyen la transmisión dopaminérgica (Ver ADVERTENCIAS e Interacciones Medicamentosas). Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y diarritmia cardíaca). Otros signos adicionales pueden incluir incremento de los niveles de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria, rhabdomiólisis y falla renal aguda. Puede ser difícil diagnosticar el SNM, ya que otras enfermedades médicas graves (como neumonía e infección sistémica) y los trastornos extrapiramidales que no han sido tratados o que han sido tratados en forma inadecuada pueden presentar signos y síntomas similares. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y afección primaria del sistema nervioso central.

El tratamiento del SNM debe incluir (1) suspensión inmediata de Tetrabenazina y otras drogas que no sean esenciales para la terapia concomitante; (2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y (3) tratamiento de cualquier problema concomitante grave para el cual existen tratamientos específicos disponibles. No hay un consenso general respecto del régimen de tratamiento farmacológico específico para tratar el SNM.

Se han informado casos de recurrencia del SNM. Si es necesario un tratamiento con Tetrabenazina después de la recuperación del SNM, se debe controlar a los pacientes para detectar signos de recurrencia.

Riesgo de acatisia, excitabilidad y agitación

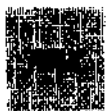
En un estudio controlado con placebo, doble ciego y con una duración de 12 semanas, realizado en pacientes con corea asociada a la enfermedad de Huntington, se observaron síntomas de acatisia en 10 (10%) de los pacientes tratados con Tetrabenazina y en el 0% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio abierto de 80 semanas de duración, se observaron síntomas de acatisia en el 20% de los pacientes tratados con Tetrabenazina. En un estudio abierto de 48 semanas no se observaron síntomas de acatisia. Se debe controlar a los pacientes que reciben Tetrabenazina para detectar la aparición de acatisia. También se debe controlar a los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA BOLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

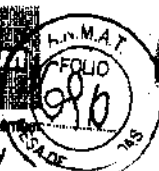

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Aporado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castell 6701 (B1805ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Group Member



0 5 1 8

pacientes que reciben Tetrabenazina para detectar signos y síntomas de excitabilidad y agitación, ya que éstos pueden ser indicadores de acatisia incipiente. Si un paciente desarrolla acatisia, se debe reducir la dosis de Tetrabenazina. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesaria la suspensión del tratamiento.

Riesgo de parkinsonismo

Tetrabenazina puede causar parkinsonismo. No debe administrarse Tetrabenazina en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

El parkinsonismo farmacológico inducido por Tetrabenazina ocurre más frecuentemente en pacientes ancianos.

En un estudio controlado con placebo, doble ciego y con una duración de 12 semanas, realizado en pacientes con corea asociada a la enfermedad de Huntington, se observaron síntomas sugestivos de parkinsonismo (es decir, bradicinesia, hipertonia y rigidez) en el 15% de los pacientes tratados con Tetrabenazina en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios abiertos de 48 semanas y de 80 semanas de duración, se observaron síntomas sugestivos de parkinsonismo en el 10% y el 3% de los pacientes tratados con Tetrabenazina, respectivamente. Debido a que la rigidez puede sobrevenir como parte del proceso de la enfermedad subyacente en la enfermedad de Huntington, puede ser difícil distinguir entre este efecto adverso provocado por el medicamento y la progresión del proceso de la enfermedad subyacente. En algunos pacientes con enfermedad de Huntington, el parkinsonismo provocado por el medicamento tiene el potencial de causar mayor discapacidad funcional que la corea sin tratar.

Si un paciente desarrolla síntomas de parkinsonismo durante el tratamiento con Tetrabenazina, se debe tener en cuenta la reducción de la dosis, y en algunos pacientes, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento.


Riesgo de disfagia

La disfagia es un componente de la enfermedad de Huntington. Sin embargo, las drogas que disminuyen la transmisión dopaminérgica se han asociado a dismotilidad esofágica y disfagia. La disfagia puede estar asociada a neumonía por aspiración. En un estudio controlado con placebo, doble ciego y con una duración de 12 semanas, realizado en pacientes con corea asociada a la enfermedad de Huntington, se observaron síntomas de disfagia en el 4% de los pacientes tratados con Tetrabenazina y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios abiertos de 48 semanas y de 80 semanas de duración, se observaron síntomas de disfagia en el 10% y el 8% de los pacientes tratados con Tetrabenazina, respectivamente. Algunos de los casos de disfagia estaban asociados a neumonía por aspiración. Se desconoce si existe una relación entre estos episodios y el tratamiento. Tetrabenazina y otras drogas que reducen la transmisión dopaminérgica se deben utilizar con precaución en pacientes con Enfermedad de Huntington debido al riesgo de neumonía aspirativa.

Riesgo de sedación y somnolencia

El estado de sedación es el efecto adverso más frecuente de Tetrabenazina que implica una limitación de la dosis. En un ensayo controlado con placebo, doble ciego y con una duración de 12 semanas, realizado en pacientes con corea asociada a la enfermedad de Huntington, se observaron síntomas de sedación y somnolencia en 17 de 54 pacientes (31%) tratados con Tetrabenazina y en 1 paciente (3%) tratado con placebo. La sedación fue la razón por la cual se detuvo la titulación de Tetrabenazina o se redujo la dosis de Tetrabenazina en 15 de 54 pacientes (28%). En todos los casos excepto uno, la reducción de la dosis de Tetrabenazina significó una disminución del estado de sedación. En los estudios abiertos de 48 semanas y de 80 semanas de duración, se observaron síntomas de sedación y somnolencia en el 17% y el 57% de los pacientes tratados con Tetrabenazina, respectivamente. En algunos pacientes, ocurrió sedación intolerable en dosis más bajas que la dosis efectiva.

Se debe advertir a los pacientes sobre la no realización de actividades que requieran lucidez y rapidez mental, para preservar su propia seguridad y la de otras personas, hasta que estén recibiendo su dosis de mantenimiento de Tetrabenazina y sepan de qué manera los afecta la droga. Estas actividades incluyen conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria peligrosa.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Aporado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castell 8701 (B1606ADM) Casapichay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



0518

Interacción con el alcohol

Se debe alertar a los pacientes acerca del consumo concomitante de alcohol u otras drogas sedantes, que pueden generar efectos aditivos y empeorar el estado de sedación y somnolencia (Ver Interacciones Medicamentosas).

Riesgo de prolongación del intervalo QTc

Tetrabenazina provoca un leve incremento (cerca de 8 milisegundos) en el intervalo QT corregido (QTc). La prolongación del intervalo QT puede dar como resultado taquicardia ventricular del tipo *torsade de pointes* con un riesgo mayor a medida que aumenta el grado de prolongación. Debe evitarse el uso de Tetrabenazina en combinación con otras drogas que se sabe causan prolongación del intervalo QTc, entre ellas, los medicamentos antipsicóticos (como clorpromazina, tioridazina y ziprasidona), los antibióticos (por ejemplo, moxifloxacina), los medicamentos antiarrítmicos de clase 1A (como quinidina y procainamida) y de clase III (como amiodarona y sotalol), o cualquier otro medicamento que se conozca prolonga el intervalo QTc (Ver Interacciones Medicamentosas y Uso en Poblaciones Específicas).

También debe evitarse el uso de Tetrabenazina en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas. Algunas circunstancias pueden incrementar el riesgo de aparición de *torsade de pointes* y/o muerte súbita en relación con el uso de drogas que prolongan el intervalo QTc, entre ellas (1) la bradicardia; (2) la hipocalcemia o hipomagnesemia; (3) el uso concomitante de otras drogas que prolongan el intervalo QTc; y (4) la presencia de prolongación congénita del intervalo QT (Ver Uso en Poblaciones Específicas).

Uso concomitante de drogas neurolepticas, reserpina e IMAO

Drogas neurolepticas

Durante el programa de desarrollo de Tetrabenazina, los pacientes que tomaban drogas neurolepticas (antipsicóticas) (por ejemplo, clorpromazina, haloperidol, olanzapina, risperidona, tioridazina, ziprasidona) no se incluyeron en los estudios clínicos. Las reacciones adversas asociadas a Tetrabenazina, como prolongación del intervalo QTc, SNM y trastornos extrapiramidales, pueden exacerbarse por el uso concomitante de antagonistas de la dopamina (Ver ADVERTENCIAS, Interacciones Medicamentosas y Uso en Poblaciones Específicas).

Reserpina

La reserpina se une irreversiblemente al VMAT2 y su efecto perdura durante varios días. El médico debe esperar que la corea vuelva a aparecer antes de administrar Tetrabenazina para evitar una sobredosis y una disminución significativa de la serotonina y norepinefrina en el SNC. Deben transcurrir al menos 20 días después de suspender la reserpina antes de empezar a administrar Tetrabenazina. No se debe utilizar Tetrabenazina y reserpina en forma simultánea (Ver CONTRAINDICACIONES e Interacciones Medicamentosas).

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Tetrabenazina está contraindicada en pacientes que reciben IMAO. Tetrabenazina no debe usarse en combinación con un IMAO ni dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de una terapia con un IMAO (Ver CONTRAINDICACIONES e Interacciones Medicamentosas).

Riesgo de hipotensión e hipotensión ortostática

Tetrabenazina provocó mareos posturales en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas de 25 mg o 50 mg. Un sujeto sufrió un síncope y en otro que manifestó mareos posturales se documentó ortostasis. Se observaron mareos en el 4% de los pacientes tratados con Tetrabenazina (en comparación con los que recibieron placebo, para los cuales no se registró ningún caso) en el ensayo controlado de 12 semanas de duración; sin embargo, durante estos episodios no se controló la presión arterial. Se debe considerar el monitoreo de los signos vitales en bipedestación en pacientes con tendencia a la hipotensión.

Riesgo de hiperprolactinemia

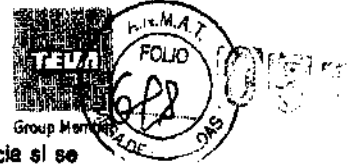
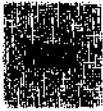
Tetrabenazina eleva las concentraciones séricas de prolactina en los seres humanos. Luego de administrar 25 mg a voluntarios sanos, los niveles plasmáticos máximos de prolactina se incrementaron entre 4 y 5 veces. Los experimentos con cultivo de tejidos indican que cerca de la tercera parte de los cánceres de mama en humanos son

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 8701 (B1808ACM) Casapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



prolactino-dependientes *in vitro*, lo cual puede ser un factor de suma importancia si se considera administrar Tetrabenazina a un paciente en quien se detectó cáncer de mama anteriormente. Si bien las concentraciones séricas elevadas de prolactina pueden causar amenorrea, galactorrea, ginecomastia e impotencia, se desconoce la importancia clínica que tienen las concentraciones séricas elevadas de prolactina para la mayoría de los pacientes. Un incremento crónico de los niveles séricos de prolactina (si bien esto no fue evaluado en el programa de desarrollo de Tetrabenazina) ha sido asociado a niveles bajos de estrógeno e incremento en el riesgo de osteoporosis. Si existe una sospecha clínica de hiperprolactinemia sintomática, deben llevarse a cabo las pruebas de laboratorio correspondientes y debe considerarse la suspensión de la administración de Tetrabenazina.

Riesgo de discinesia tardía (DT)

En pacientes tratados con drogas neurolépticas, se puede desarrollar un síndrome potencialmente irreversible de movimientos involuntarios discinéticos. En un modelo animal de discinesia orofacial, se demostró que la administración aguda de reserpina, un reductor de los niveles de monoaminas, produjo masticación en vacío en ratas. Aunque la fisiopatología de la discinesia tardía aún no se comprende por completo, la hipótesis más ampliamente aceptada del mecanismo es que el bloqueo post-sináptico prolongado del receptor de dopamina ocasiona supersensibilidad a la dopamina. No se han informado casos en los que Tetrabenazina o reserpina, que son depletoras de dopamina, hayan causado discinesia tardía clara en humanos, pero debido a que la disminución presináptica de la dopamina, en teoría, podría causar hipersensibilidad a la dopamina, y Tetrabenazina puede causar los síntomas extrapiramidales asociados también a los neurolépticos (por ejemplo, parkinsonismo y acatisia), los médicos deben ser conscientes del riesgo posible de discinesia tardía. Si aparecen signos y síntomas de DT en un paciente tratado con Tetrabenazina, debe considerarse la suspensión de esta droga.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con Tetrabenazina en pacientes con enfermedades sistémicas es limitada.

Depresión y tendencia suicida

Tetrabenazina puede incrementar el riesgo de depresión o comportamientos suicidas en pacientes con antecedentes de depresión o ideas o intentos previos de suicidio, o en pacientes que tengan enfermedades o condiciones o reciban tratamientos que provoquen depresión o tendencias suicidas. Tetrabenazina está contraindicada en pacientes con depresión que no hayan recibido tratamiento o que hayan recibido un tratamiento inadecuado o en pacientes con pensamientos activos de suicidio (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y Uso en Poblaciones Específicas).

Enfermedades hepáticas

Tetrabenazina está contraindicada en pacientes con disfunción hepática (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Enfermedad cardíaca

Tetrabenazina no se ha evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con este tipo de diagnóstico no se incluyeron en los ensayos clínicos de precomercialización.

Unión a tejidos que contienen melanina

Debido a que Tetrabenazina o sus metabolitos se unen a los tejidos que contienen melanina, podría producirse una acumulación en este tipo de tejidos con el transcurso del tiempo. Esto suscita la posibilidad de que Tetrabenazina tenga un efecto tóxico sobre estos tejidos con el uso prolongado. No se realizaron exámenes oftalmológicos ni microscópicos de los ojos en el estudio de toxicidad crónica realizado en perros. El control oftalmológico en humanos no fue adecuado para excluir la posibilidad de lesiones con la exposición a largo plazo.

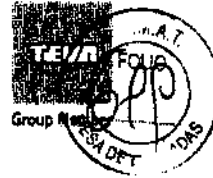
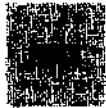
Se desconoce la relevancia clínica de la unión de Tetrabenazina a los tejidos que contienen melanina. Aunque no existen recomendaciones específicas para el control oftalmológico periódico, el médico debe estar alerta ante la posibilidad de que se produzcan efectos oftalmológicos a largo plazo.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Caspachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



05

Interacciones medicamentosas
Fuertes Inhibidores de CYP2D6

Los estudios *in vitro* indican que α -HTBZ y β -HTBZ son metabolizados principalmente por CYP2D6. Los inhibidores fuertes de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina y quinidina) incrementan significativamente la exposición a estos metabolitos. 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 deficientes por CYP2D6.

(Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS, Uso en Poblaciones Específicas y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).
Otros Inhibidores del Citocromo P450

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

Reserpina

La reserpina se une irreversiblemente a VMAT2 y su efecto perdura durante varios días. Por lo tanto, se debe tener precaución al cambiar la terapia de un paciente de reserpina a Tetrabenazina. El médico debe esperar que la corea vuelva a aparecer antes de administrar Tetrabenazina, para evitar una sobredosificación y una disminución significativa de serotonina y norepinefrina en el SNC. Deben transcurrir al menos 20 días después de suspender la terapia con reserpina antes de empezar a administrar Tetrabenazina. No debe administrarse Tetrabenazina y reserpina en forma concomitante (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES y Uso concomitante de drogas).

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

Tetrabenazina está contraindicado en pacientes que tomen IMAO. Tetrabenazina no debe usarse en combinación con un IMAO ni dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de una terapia con un IMAO (Ver CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Alcohol

El consumo concomitante de alcohol u otras drogas sedantes puede ocasionar efectos adicionales y empeorar el estado de somnolencia y sedación (Ver PRECAUCIONES).

Drogas que causan prolongación del Intervalo QTc

Tetrabenazina provoca un leve incremento (cerca de 8 milisegundos) en el intervalo QT corregido (QTc), por lo que debe evitarse el uso de Tetrabenazina en combinación con otras drogas que se sabe causan prolongación del intervalo QTc, entre ellas, los medicamentos antipsicóticos (como clorpromazina, tioridazina y ziprasidona), los antibióticos (por ejemplo, moxifloxacina), los medicamentos antiarrítmicos de clase 1A (como quinidina y procainamida) y de clase III (como amiodarona y sotalol), o cualquier otro medicamento que se conozca prolonga el intervalo QTc.

También debe evitarse el uso de Tetrabenazina en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas. Algunas circunstancias pueden incrementar el riesgo de incidencia de *torsade de pointes* y/o muerte súbita en relación con el uso de drogas que prolongan el intervalo QTc, entre ellas, (1) bradicardia; (2) hipocalcemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otras drogas que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT (Ver PRECAUCIONES y Uso en Poblaciones Específicas).

Agentes neurolepticos

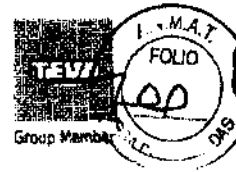
Existe un riesgo potencial de manifestaciones severas de déficit dopaminérgico al administrar Tetrabenazina asociada a agentes neurolepticos. Las reacciones adversas asociadas a Tetrabenazina, tales como prolongación del intervalo QTc, SNM y trastornos extrapiramidales, se pueden exacerbar con el uso concomitante de antagonistas de la dopamina, incluso los medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, haloperidol, olanzapina, risperidona, tioridazina y ziprasidona) (Ver PRECAUCIONES y Uso concomitante de drogas)


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castellí 6701 (B1608ACM) Casapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Levodopa

Tetrabenazina exacerba la sintomatología parkinsoniana y por ende, atenúa los efectos de la levodopa.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría C

No hay estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe utilizar Tetrabenazina durante el embarazo sólo si los beneficios posibles justifican el riesgo potencial que implica para el feto.

Tetrabenazina no tuvo efectos claros sobre el desarrollo embrionario y fetal cuando fue administrado en ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (o 3 veces la dosis máxima recomendada para humanos [DMRH] de 100 mg diarios sobre una base de mg/m²). Tetrabenazina tampoco tuvo efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal cuando fue administrada en conejas preñadas durante el período de la organogénesis en dosis orales de hasta 80 mg/kg/día (o 12 veces la DMRH sobre una base de mg/m²). Debido a que ni las ratas ni los conejos hembras que recibieron dosis de Tetrabenazina producen 9 desmetil beta DHTBZ, un importante metabolito humano, es posible que estos estudios no aborden de manera adecuada los efectos potenciales de la Tetrabenazina sobre el desarrollo embrionario y fetal en humanos.

Cuando se administró Tetrabenazina en ratas hembra (dosis de 5, 15 y 30 mg/kg/día) desde el comienzo de la organogénesis hasta el período de lactancia, se observó un incremento de mortinatos y de la mortalidad posnatal para las dosis de 15 y 30 mg/kg/día, y se observó un retraso en la maduración de las crías con todas las dosis. La dosis sin efectos en relación con los mortinatos y con la mortalidad posnatal fue 0,5 veces la DMRH sobre una base de mg/m². Debido a que las ratas que recibieron Tetrabenazina no producen 9 desmetil beta DHTBZ, un importante metabolito humano, es posible que este estudio no aborde de manera adecuada los efectos potenciales de la Tetrabenazina sobre la descendencia de las mujeres expuestas en el útero y a través de la lactancia.

Trabajo de parto y parto

Se desconoce el efecto de Tetrabenazina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Lactancia

Se desconoce si Tetrabenazina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Debido a que se excretan muchas drogas en la leche materna y debido al riesgo potencial que existe de reacciones adversas graves en lactantes por la administración de Tetrabenazina, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el uso de Tetrabenazina, teniendo en cuenta la importancia que tiene la droga para la madre.

Uso pediátrico

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Tetrabenazina en niños.

Uso geriátrico

No se ha realizado un estudio formal en pacientes ancianos acerca de la farmacocinética de Tetrabenazina y sus principales metabolitos. 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.

Uso en pacientes con enfermedad hepática

Está contraindicado el uso de Tetrabenazina en pacientes con enfermedad hepática (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Uso en pacientes con depresión y tendencias suicidas

Los pacientes con enfermedad de Huntington corren más riesgo de sufrir depresión o ideas o comportamientos suicidas (tendencias suicidas), y Tetrabenazina incrementa estos riesgos. Está contraindicado el uso de Tetrabenazina en pacientes con depresión sin tratar o que no haya sido tratada en forma adecuada o que tengan un comportamiento suicida activo. Tetrabenazina puede incrementar el riesgo de depresión o tendencias suicidas en pacientes con antecedentes de depresión o comportamientos

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castell 6701 (B1806ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



suicidas o en pacientes con enfermedades, condiciones o tratamientos que causen depresión o ideación suicida. (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Depresión

Los síntomas de tristeza, empeoramiento de la depresión, abstinencia, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), acatisia (Inquietud psicomotriz), ansiedad, agitación o ataques de pánico pueden incrementarse con el uso de Tetrabenazina. Se observó depresión/empeoramiento de la depresión en el 35% de los pacientes tratados con Tetrabenazina durante los estudios realizados con dicho medicamento. (Ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Uso en metabolizadores CYP2D6 deficientes, amplios o intermedios

Los pacientes que necesiten dosis de Tetrabenazina superiores a 50 mg diarios primero deben ser evaluados y se debe analizar su genotipo para determinar si son metabolizadores deficientes (MD), amplios (MA) o intermedios (MI) según su capacidad para expresar la enzima metabolizadora de drogas, CYP2D6. Luego se debe individualizar la dosis de Tetrabenazina en función aquella determinación. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES y PRECAUCIONES).

Uso en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QTc

Tetrabenazina provoca un leve incremento del intervalo QTc (de aproximadamente 8 milisegundos). Debe evitarse su uso en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito o antecedentes de hipocalcemia o hipomagnesemia o arritmias cardíacas (por ejemplo, bradicardia) o el uso en conjunto con otras drogas que se conoce prolongan el intervalo QTc, incluso los medicamentos antipsicóticos (como clorpromazina, tioridazina y ziprasidona), los antibióticos (por ejemplo, moxifloxacina), los medicamentos antiarrítmicos clase 1A (como quinidina y procainamida) y clase III (como amiodarona y sotalol) o cualquier otro medicamento que provoque una prolongación del intervalo QTc (Ver PRECAUCIONES e Interacciones Medicamentosas).

Uso en pacientes con enfermedad renal

No se han realizado estudios formales sobre los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de Tetrabenazina y sus principales metabolitos.

Abuso y dependencia de sustancias

Abuso

Los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia a adoptar un comportamiento farmacodependiente, aunque estas observaciones no fueron sistemáticas. No se han informado casos de abuso luego de la comercialización en los países donde se ha comercializado Tetrabenazina.

Como con cualquier droga activa en el SNC, los médicos deben evaluar a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas y realizar un seguimiento minucioso de dichos pacientes, y observarlos en búsqueda de signos de abuso o mal uso de Tetrabenazina (como desarrollo de tolerancia, necesidad de incrementar la dosis, comportamiento orientado hacia la búsqueda de la droga).

La interrupción abrupta de la administración de Tetrabenazina no produjo síntomas de abstinencia o síndrome de interrupción; sólo se observó la reaparición de los síntomas de la enfermedad original (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Toxicología no clínica

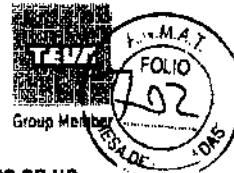
Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

Carcinogénesis

No se observó un incremento de los tumores en ratones transgénicos p53+/- tratados con Tetrabenazina por vía oral en dosis de 0, 5, 15 y 30 mg/kg diarios durante 26 semanas. En comparación con los humanos que recibieron una dosis de 50 mg de Tetrabenazina, los ratones que recibieron una dosis de 30 mg/kg de Tetrabenazina produjeron cerca de la sexta parte de los niveles de 9-desmetil-beta-DHTBZ, un importante metabolito humano. Por lo tanto, es posible que este estudio no haya servido para representar adecuadamente el potencial que tiene Tetrabenazina de ser carcinógena para las personas.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



Mutagénesis

Tetrabenazina y sus metabolitos α -HTBZ y β -HTBZ arrojaron resultados negativos en un estudio de mutación inversa en bacterias *in vitro*. Tetrabenazina tuvo un efecto clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* realizada en células ováricas de hámster chino, en presencia de activación metabólica. α -HTBZ y β -HTBZ tuvieron un efecto clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* realizada en células de pulmón de hámster chino en presencia y en ausencia de activación metabólica. Se llevaron a cabo pruebas de micronúcleo *in vivo* en ratas machos y hembras y en ratones macho. La Tetrabenazina arrojó resultados negativos en los ratones y las ratas macho, pero produjo una respuesta ambigua en las ratas hembra.

Debido a que el sistema de bioactivación utilizado en los estudios *in vitro* fue la fracción hepática S9 preparada a partir de ratas, una especie que, cuando recibe una dosis de Tetrabenazina, no produce 9-desmetil-beta-DHTBZ, un importante metabolito humano, es posible que estos estudios no reflejen de manera adecuada el potencial que tiene Tetrabenazina de tener un efecto mutagénico en humanos. Asimismo, debido a que el ratón produce niveles muy bajos de este metabolito cuando recibe una dosis de Tetrabenazina, es posible que el estudio *in vivo* no refleje de manera adecuada el potencial que tiene Tetrabenazina de tener un efecto mutagénico en humanos.

Alteraciones de la fertilidad

La administración de Tetrabenazina por vía oral (dosis de 5, 15 o 30 mg/kg/día) a ratas hembra antes y durante el apareamiento y continuando hasta el día 7 de la gestación dio como resultado una interrupción del ciclo estral en dosis superiores a 5 mg/kg/día (inferior a la DMRH con una base de mg/m²).

No se observaron efectos sobre los índices de apareamiento y fertilidad o los parámetros de esperma (motilidad, conteo, densidad) cuando los machos recibieron tratamiento con Tetrabenazina por vía oral (dosis de 5, 15 o 30 mg/kg/día; hasta 3 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) antes y durante el apareamiento con hembras que no recibieron tratamiento.

Debido a que las ratas que recibieron dosis de Tetrabenazina no producen 9-desmetil-beta-DHTBZ, un importante metabolito humano, es posible que estos estudios no reflejen en forma adecuada el potencial que tiene Tetrabenazina de tener un efecto negativo sobre la fertilidad en humanos.

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: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $\leq 1/10.000$)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy rara: leucopenia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuente: depresión.

Frecuentes: nerviosismo, ansiedad, confusión, insomnio.

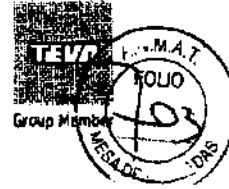
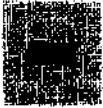
Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa.

Trastornos del sistema nervioso

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



0518

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.

Trastornos vasculares
Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas.

Trastornos gastrointestinales
Frecuencia no conocida: problemas de 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 y PRECAUIONES).

SOBREDOSIFICACION

Experiencia en humanos

Hubo tres episodios de sobredosis durante los ensayos abiertos realizados para avalar el registro. Se han informado ocho casos de sobredosis con Tetrabenazina en la literatura especializada. La dosis de Tetrabenazina en estos pacientes variaba entre 100 mg y 1 g. Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, distonía aguda, crisis oculógiras, náuseas y vómitos, sudoración, sedación, hipotensión, confusión, hipotermia, diarrea, alucinaciones, enrojecimiento y temblores.

Manejo de la sobredosis

El tratamiento debe incluir las medidas que generalmente se emplean en el manejo de las sobredosis con cualquier droga activa en el SNC. Se recomiendan las medidas generales de apoyo y de tratamiento sintomático. Se debe controlar el ritmo cardíaco y los signos vitales. En el manejo de la sobredosis, debe tenerse en cuenta la posibilidad de la existencia de múltiples drogas.

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: (01) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 90, 120, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

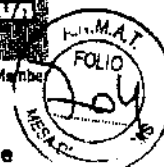

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax: (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1806ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

0518



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.
IVAX ARGENTINA S.A. - Sulpacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016492-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0518, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TRENAZIN.

Nombre/s genérico/s: TETRABENAZINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J. A. GARCIA 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: TRENAZIN.

Clasificación ATC: N07XX06.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

Indicación/es autorizada/s: Está indicada para 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.). No está indicada en el manejo de las disquinesias inducidas por levodopa en la Enfermedad de Parkinson. Sólo debe ser usada por médicos con experiencia en el tratamiento de los movimientos anormales hiperquinéticos.

Concentración/es: 25 mg de TETRABENAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TETRABENAZINA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 7.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 82 mg, LACTOSA D.T. 114.6 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO DE TARTRAZINA 0.04 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO.

Presentación: envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 90, 120, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 20, 30, 40, 60, 90, 120, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.



"2013 - AÑO DEL BICENTENARIO DE LA ASAMBLEA GENERAL CONSTITUYENTE DE 1813"

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

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado N° 57004, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 25 ENE 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

M

0518

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.