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

DISPOSICIÓN Nº 1069

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008557-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica(ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno del Reino Unido, 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 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, aprobándose también el plan de farmacovigilancia estimulada (plan de mitigación de riesgos).

Que a su vez, la Dirección de Evaluación de Medicamentos informa que considera aprobable el plan de farmacovigilancia estimulada (plan de mitigación de riesgos) oportunamente presentado por la firma a fs. 361/404.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos 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.

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

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

DISPOSICIÓN Nº 1069

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 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 FEINARDON y nombre/s genérico/s TETRABENAZINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - 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 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

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

DISPOSICIÓN Nº 1069

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase 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:1-0047-0000-008557-10-9

DISPOSICIÓN Nº: 1069

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

Nombre comercial: FEINARDON

Nombre/s genérico/s: TETRABENAZINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: FEINARDON.

Clasificación ATC: N07XX06.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS MOVIMIENTOS ANORMALES HIPERQUINÉTICOS TALES COMO DISQUINESIA TARDÍA INDUCIDA POR AGENTES NEUROLÉPTICOS, TICS Y SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE, HEMIBALISMO Y COREA (ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, COREA

VASCULAR, ÉTC). TETRABENAZINA NO ESTA INDICADA EN EL MANEJO DE LAS DISQUINESIAS INDUCIDAS POR LEVODOPA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. TETRABENAZINA SOLO DEBE SER USADO POR MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS MOVIMIENTOS ANORMALES HIPERQUINÉTICOS.

Concentración/es: 25 MG de TETRABENAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TETRABENAZINA 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.20 MG, LACTOSA 25 MG, TALCO 2.40 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 65.68 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.60 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.12 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC, FRASCO DE PEAD CON TAPA

Presentación: 20, 30, 60, 112, 120.

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 20, 30, 60, 112 Y 120 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15ºC. HASTA: 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1069

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

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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1069

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008557-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1069, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FEINARDON

Nombre/s genérico/s: TETRABENAZINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: FEINARDON.

Clasificación ATC: N07XX06.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS MOVIMIENTOS ANORMALES HIPERQUINÉTICOS TALES COMO DISQUINESIA TARDÍA INDUCIDA POR AGENTES NEUROLÉPTICOS, TICS Y SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE, HEMIBALISMO Y COREA (ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, COREA VASCULAR, ÉTC). TETRABENAZINA NO ESTA INDICADA EN EL MANEJO DE LAS DISQUINESIAS INDUCIDAS POR LEVODOPA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. TETRABENAZINA SOLO DEBE SER USADO POR MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS MOVIMIENTOS ANORMALES HIPERQUINÉTICOS.

Concentración/es: 25 MG de TETRABENAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TETRABENAZINA 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.20 MG, LACTOSA 25 MG, TALCO 2.40 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 65.68 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.60 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.12 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC, FRASCO DE PEAD CON TAPA

Presentación: 20, 30, 60, 112, 120.

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 20, 30, 60, 112 Y 120 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE: 15ºC. HASTA: 30ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado Nº 56089, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 FEB 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1069

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

FEINARDON
TETRABENAZINA
Comprimidos 25 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

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

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

Código ATC: N07XX06

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

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

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 106 FECHA DE ENTRADA

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

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

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

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

Estudios en seres humanos demostraron que, luego de una inyección intravenosa de Tetrabenazina o α-HTBZ marcado con ^{11}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 Tetrabenazina, α-HTBZ, y β-HTBZ en plasma humano para concentraciones entre 50 y 200 ng/ml. La unión de Tetrabenazina fue del 82% a 85%, la unión de α-HTBZ fue del 60% a 68%, y la unión de β-HTBZ fue del 59% a 63%.

Metabolismo

Los metabolitos circulantes más importantes, α-HTBZ y β-HTBZ, tienen una vida media de 4-8 horas y de 2-4 horas, respectivamente. α-HTBZ y β-HTBZ son formados por la carbonil-reductasa, 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 han identificado por lo menos 19 metabolitos de Tetrabenazina. HTBZ O- desalquilado, α-HTBZ, y β-HTBZ son los metabolitos circulantes principales y se metabolizan posteriormente a conjugados sulfato o glucurónido. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2E1 no desempeñan un papel importante en el metabolismo del α-HTBZ o del β-HTBZ, según estudios *in vitro*.

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

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 102 FECHA DE ENTRADA

sean probables de dar lugar a una inducción clínicamente significativa de CYP1A2, CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, o CYP2C19.

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

Excreción

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La elección de la dosis apropiada de Tetrabenazina 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 Tetrabenazina debe ser baja, y debe titularse lentamente a lo largo de varias semanas para permitir la identificación de una dosis para uso crónico que reduzca la corea o disquinesia y que sea bien tolerada. No se recomiendan dosis mayores a 100 mg/día para ningún paciente.

Administración de hasta 50 mg/día

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

Administración mayor a 50 mg/día

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

Para pacientes que expresan CYP2DD6 (Metabolizadores extensos o intermedios):

Para dosis mayores a 50 mg por día, Tetrabenazina se debe titular lentamente en intervalos semanales con incrementos de 12,5 mg, para permitir la identificación de una dosis que reduzca la corea o disquinesia y sea bien tolerada. Las dosis mayores a 50 mg por día se deben administrar en un régimen de tres veces al día. La máxima dosis diaria recomendada es de 100 mg, y la máxima dosis individual recomendada es de 37,5 mg. Si ocurren efectos adversos tales como acatisia, excitabilidad, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación intolerable, la titulación debe ser interrumpida y se debe reducir la dosis. Si no

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

resuelve el evento adverso, se debe considerar el retiro del tratamiento con Tetrabenazina o el inicio de otro tratamiento específico (por ejemplo, antidepresivos).

Para pacientes que no expresan CYP2DD6 (Metabolizadores pobres): En los pacientes que son metabolizadores pobres por CYP2D6, la dosificación es similar al metabolizador extenso, salvo que la máxima dosis individual recomendada es de 25 mg y la máxima dosis diaria recomendada es de 50 mg.

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES
Tetrabenazina está contraindicada en:

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

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

Depresión y tendencia suicida

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

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

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

Si ocurre depresión o tendencias suicidas, la dosis de Tetrabenazina debe ser reducida. Iniciar un tratamiento con, o aumentar la dosis de un antidepresivo concomitante puede ser también de utilidad. En pacientes con un nuevo inicio de depresión que requieren antidepresivos inhibidores fuertes de CYP2D6 (tales como paroxetina y fluoxetina), la dosis total de Tetrabenazina deberá reducirse a la mitad (Ver ***PRECAUCIONES*** y ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). Si la depresión o las tendencias suicidas no se resuelven, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Tetrabenazina.

Se recomienda precaución también al usar Tetrabenazina en pacientes con enfermedades, condiciones o tratamientos que podrían causar depresión o tendencias suicidas crecientes.

Los antidepresivos que son inhibidores fuertes de CYP2D6 aumentan significativamente la exposición a α- y β-HTBZ. (Ver ***PRECAUCIONES***)

Enfermedad de Huntington

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

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 116 MESA DE ENTRADAS

inhabilidad. Puede ser difícil distinguir entre los efectos secundarios de la droga y la progresión de la enfermedad subyacente; disminuir la dosis o interrumpir la droga puede ayudar al médico a distinguir entre las dos posibilidades. En algunos pacientes, la corea subyacente puede mejorar por sí misma con el tiempo, disminuyendo la necesidad de Tetrabenazina.

Necesidad de dosificación cuidadosa de Tetrabenazina

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

Pruebas de laboratorio

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

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Un conjunto de síntomas, potencialmente fatal, denominado en algunos casos Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), ha sido reportado en asociación con Tetrabenazina y con otras drogas que reducen la transmisión dopaminérgica. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de la inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis, y disrritmia cardíaca). Otros signos adicionales pueden incluir el creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria, rabdomiolisis y falla renal aguda. La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar al diagnóstico, es importante excluir casos donde la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo neumonía o infección sistémica) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o inadecuadamente tratados (EPS). Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpes de calor, fiebre ante la droga y patología primaria del sistema nervioso central.

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

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO FECHA DE ENTRADA

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

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

PRECAUCIONES

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

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

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

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

Hipotensión e hipotensión ortostática: Tetrabenazina indujo mareos posturales en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas de 25 ó 50 mg. Se documentó un caso de síncope y uno de ortostasis. Los mareos ocurrieron también en pacientes tratados con Tetrabenazina en ensayos clínicos; la presión arterial no fue medida durante estos acontecimientos. Se debe considerar el monitoreo de los signos vitales en postura erguida en pacientes con tendencia a la hipotensión.

Prolongación QTc: Tetrabenazina causa un aumento pequeño (cerca de 8 milisegundos) en el intervalo QT corregido (QTc). La prolongación de QT puede conducir al desarrollo de

A.N.M.A.T. FOLIO 42 FECHA DE ENTRADA

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

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

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

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

Metabolizadores CYP2D6 pobres: Aunque la farmacocinética de Tetrabenazina y de sus metabolitos en individuos que no expresan la enzima CYP2D6 (metabolizadores pobres, MP) no se ha evaluado sistemáticamente, es probable que la exposición a α-HTBZ y β-HTBZ esté aumentada, en comparación a individuos que expresan la enzima (metabolizadores extensos, ME), con un aumento similar al observado en pacientes que reciben inhibidores fuertes de CYP2D6 (3 y 9 veces, respectivamente) (ver ***Interacciones con otras drogas*** y ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). Los pacientes deben ser genotipificados para CYP2D6 antes del tratamiento con dosis diarias de Tetrabenazina superiores a 50 mg

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

(ver ***Pruebas de laboratorio***). Los pacientes que son MP no deben ser tratados con dosis diarias mayores de 50 mg. (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Interacciones con otras drogas

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

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

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

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

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

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad

No se han conducido estudios de carcinogenicidad con Tetrabenazina.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

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

Embarazo Categoría C

Tetrabenazina no tuvo ningún efecto claro en el desarrollo embriofetal cuando fue administrado a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (3 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] de 100 mg/día en base a mg/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/m^2). Cuando Tetrabenazina fue administrada a ratas hembras (dosis de 5, 15, y 30 mg/kg/día) desde el principio de la organogénesis hasta el período de lactancia, fue observado un aumento en los nacimientos muertos y en la mortalidad postnatal con 15 y 30 mg/kg/día y se observó en todas las dosis retraso en la maduración. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Tetrabenazina se debe utilizar durante el embarazo solamente si los posibles beneficios justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias

Tetrabenazina puede ocasionar sedación e hipotensión ortostática. Por tal 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 se han realizado estudios clínicos controlados adecuados en niños.

Empleo en ancianos

No se han realizado ensayos clínicos controlados 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.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FOLIO MESA DE ENTRADAS

Empleo en insuficiencia renal o hepática

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Tetrabenazina y de sus metabolitos primarios no ha sido estudiado.
Se comparó la disposición de 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 Tetrabenazina. En pacientes con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas de Tetrabenazina fueron similares o mayores a las concentraciones de α-HTBZ, reflejando la marcada disminución en el metabolismo de Tetrabenazina a α-HTBZ. La C_{max} promedio de Tetrabenazina en individuos con insuficiencia hepática fue aproximadamente de 7 a 190 veces mayores que las concentraciones máximas detectables en individuos sanos. La vida media de eliminación de Tetrabenazina en pacientes con insuficiencia hepática fue aproximadamente de 17,5 horas. El tiempo a la concentración máxima (t_{max}) de α-HTBZ y β-HTBZ se retrasó levemente en personas con insuficiencia hepática, en comparación a los controles de edad comparable (1,75 horas contra 1,0 horas), y la vida media de eliminación de α-HTBZ y β-HTBZ se prolongó a aproximadamente 10 y 8 horas, respectivamente. La exposición a α-HTBZ y a β-HTBZ fue aproximadamente 30-39% mayor en pacientes con insuficiencia hepática, respecto a los controles de edad comparable. La seguridad y la eficacia de esta exposición aumentada a Tetrabenazina y otros metabolitos circulantes son desconocidos, de modo que no es posible ajustar la dosificación de Tetrabenazina en la insuficiencia hepática para garantizar un uso seguro. Por lo tanto, Tetrabenazina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática. (Ver ***CONTRAINDICACIONES*** y ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***)

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy rara: leucopenia.

Trastornos psiquiátricos
Muy frecuente: depresión.
Frecuentes: nerviosismo, ansiedad, confusión, insomnio.
Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio) temblor o exceso de salivación.
Muy rara: síndrome neuroléptico maligno (SNM).
Frecuencia no conocida: ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo.

Trastornos oculares
Muy raras: crisis oculógiras, fotofobia.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 416 MESA DE ENTRADAS

Trastornos cardiacos
Frecuencia no conocida: bradicardia.

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

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

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo
Frecuencia no conocida: sudoración.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia.

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

SOBREDOSIS
Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir, somnolencia, confusión, transpiración, diarrea, náuseas, vómitos, hipotensión, hipotermia, distonía aguda, crisis oculógiras, alucinaciones, enrojecimiento y temblor. Se recomienda tratamiento sintomático, incluyendo las medidas generales tomadas en casos de sobredosis con cualquier droga con actividad sobre el sistema nervioso central. Se deben monitorear los signos vitales y el ritmo cardíaco. En caso de ingestión accidental, avisar inmediatamente al médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez ..... Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Alejandro Posadas ..... Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández ..... Tel.: (011) 4801-7767 / 4808-2655

CONSERVACIÓN
Conservar en su estuche cerrado a temperatura ambiente.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Octubre/2010

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

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

Dirección Técnica: Josefina Gaeta, Farmacéutica

Farm. Edgardo Castagni
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

FEINARDON
TETRABENAZINA
Comprimidos 25 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

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

CONTENIDO

Envases conteniendo 20 comprimidos.

Conservar en su estuche cerrado a temperatura ambiente.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

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

Dirección Técnica: Josefina Gaeta, Farmacéutica

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

Octubre/2010

Farm. Edgardo Castagn
Co-Director Técnic
TUTEUR S.A.C.I.F

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.