

AUSTEDO® (deutetrabenazina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimidos

Bula do Profissional de Saúde

AUSTEDO®
deutetrabenazina
6mg, 9mg e 12 mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 6 mg, 9 mg ou 12 mg.

AUSTEDO® (deutetrabenazina) é apresentado em embalagens contendo 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 6 mg de AUSTEDO® (deutetrabenazina) contém:

deutetrabenazina6 mg

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, povidona, polissorbato 80, macrogol, estearato de magnésio, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, corantes azul de indigotina 132 laca de alumínio e vermelho allura 129, esmalte shellac, óxido de ferro preto, propilenoglicol, hidróxido de amônio.

Cada comprimido revestido de 9 mg de AUSTEDO® (deutetrabenazina) contém:

deutetrabenazina9 mg

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, povidona, polissorbato 80, macrogol, estearato de magnésio, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio, esmalte shellac, óxido de ferro preto, propilenoglicol, hidróxido de amônio.

Cada comprimido revestido de 12 mg de AUSTEDO® (deutetrabenazina) contém:

deutetrabenazina12 mg

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, povidona, polissorbato 80, macrogol, estearato de magnésio, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio e amarelo crepúsculo, esmalte shellac, óxido de ferro preto, propilenoglicol, hidróxido de amônio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AUSTEDO® (deutetrabenazina) é indicado para o tratamento de coreia associada à doença de Huntington e discinesia tardia em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Coreia associada à doença de Huntington

Estudo Duplo-Cego, Controlado por Placebo

A eficácia do AUSTEDO® (deutetrabenazina) como tratamento para coreia associada à doença de Huntington foi primariamente estabelecida no Estudo 1, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 90 pacientes ambulatoriais com coreia manifestada associada à doença de Huntington. O diagnóstico da doença de Huntington foi baseado no histórico familiar, no exame neurológico e no teste genético. A duração do tratamento foi de 12 semanas, incluindo um período de titulação de dose de 8 semanas e um período de manutenção de 4 semanas, seguidos por descontinuação de 1 semana. Os pacientes não estavam em caráter cego à descontinuação. AUSTEDO® foi iniciado na dose de 6 mg por dia e titulado ascendentemente, em intervalos semanais, em incrementos de 6 mg até tratamento satisfatório da coreia ter sido atingido, efeitos colaterais intoleráveis terem ocorrido ou até uma dose máxima de 48 mg por dia. O desfecho de eficácia primário foi a alteração no Escore Máximo de Coreia Total (TMC), um item da Escala de Classificação Unificada da Doença de Huntington (UHDRS). Nesta escala, a coreia é classificada de 0 a 4 (com 0 representando sem coreia) em 7 diferentes partes do corpo. O escore total varia de 0 a 28.

Dos 90 pacientes incluídos, 87 concluíram o estudo. A idade média foi de 54 anos (variação de 23 a 74). Os pacientes eram 56% homens e 92% caucasianos. A dose média após a titulação foi de 40 mg por dia. A Tabela 1 e a Figura 1 resumem os efeitos de AUSTEDO® na coreia com base no Escore TMC. Os Escores TMC dos pacientes recebendo AUSTEDO® melhoraram em aproximadamente 4,4 pontos entre a avaliação basal até o período de manutenção (média da Semana 9 e Semana 12), em comparação com aproximadamente 1,9 ponto no grupo placebo. O efeito do tratamento de -2,5 pontos foi estatisticamente significativo ($p < 0,0001$). O Desfecho de Manutenção é a média dos Escores TMC para as visitas da Semana 9 e Semana 12. Na visita de acompanhamento da Semana 13 (1 semana após a descontinuação da medicação do estudo), os Escores TMC de pacientes que receberam AUSTEDO® retornaram ao nível basal (Figura 1).

Tabela 1: Alteração da Avaliação Basal à Terapia de Manutenção no Escore Máximo de Coreia Total (TMC)^a nos Pacientes com Doença de Huntington Tratados com AUSTEDO® no Estudo 1

Desfecho Motor	AUSTEDO® N = 45	Placebo N = 45	p value
Alteração no Escore TMC ^a da Avaliação Basal à Terapia de Manutenção	-4,4	-1,9	<0,0001

^aTMC é uma subescala da Escala de Classificação Unificada da Doença de Huntington (UHDRS)

^bDesfecho de eficácia primário

Figura 1: Escore Máximo de Coreia Total com o Tempo no Estudo 1

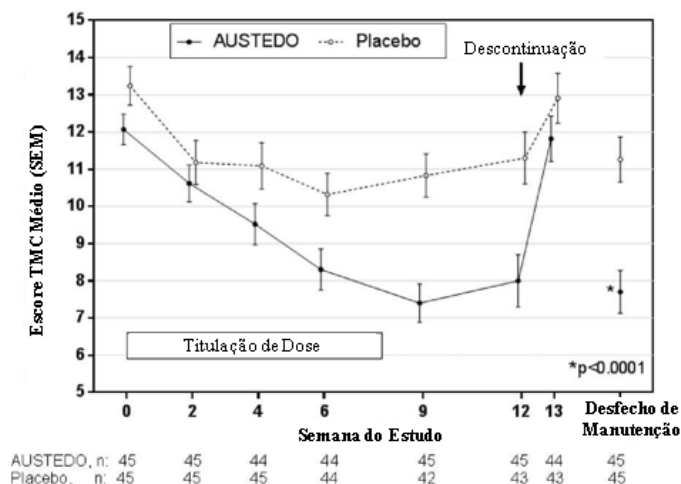
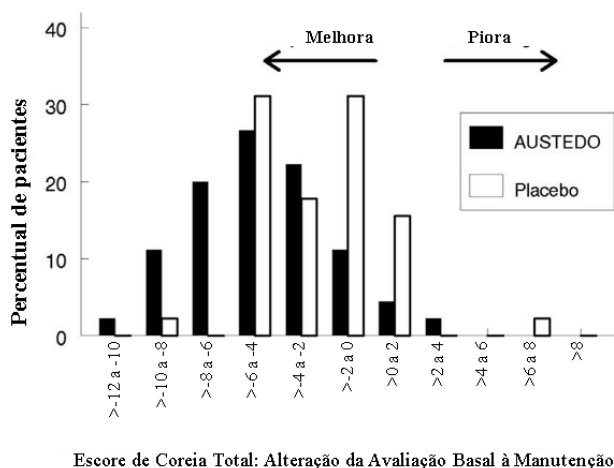


Figura 2: Distribuição da Alteração nos Escores TMC no Estudo 1



A Figura 2 mostra a distribuição de valores da alteração no Escore TMC no Estudo 1. Valores negativos indicam uma redução na coreia e números positivos indicam um aumento na coreia.

A Impressão Global da Mudança para Pacientes avaliou como os pacientes classificaram seus sintomas gerais de doença de Huntington. Cinquenta e um por cento dos pacientes tratados com AUSTEDO® classificaram que seus sintomas “Melhoraram Muito” ou “Melhoraram Extremamente” no final do tratamento, em comparação com 20% dos pacientes tratados com placebo.

Na Impressão Clínica Global de Mudança, foi reportado que 42% dos pacientes tratados com AUSTEDO® “Melhoraram Muito” ou “Melhoraram Extremamente” seus sintomas no final do tratamento, em comparação com 13% dos pacientes tratados com placebo.

Discinesia tardia

A eficácia do AUSTEDO® no tratamento de discinesia tardia foi estabelecida em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de 12 semanas, conduzidos em 335 pacientes adultos ambulatoriais com discinesia tardia causada pelo uso de antagonistas do receptor de dopamina. Os pacientes tinham um histórico de usar um antagonista do receptor de dopamina

(antipsicóticos, metoclopramida) durante, no mínimo, 3 meses (ou 1 mês em pacientes de 60 anos de idade e mais velhos). Os diagnósticos concomitantes incluíram esquizofrenia/transtorno esquizoafetivo (62%) e transtorno de humor (33%). Com respeito ao uso de antipsicótico concomitante, 64% dos pacientes estavam recebendo antipsicóticos atípicos, 12% estavam recebendo antipsicóticos típicos ou de combinação e 24% não estavam recebendo antipsicóticos.

A Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS) foi a medida de eficácia primária para a avaliação da severidade de discinesia tardia. A AIMS é uma escala de 12 itens; itens 1 a 7 avaliam a severidade de movimentos involuntários entre as regiões corporais e esses itens foram usados nesse estudo. Cada um dos 7 itens foi classificado em uma escala de 0 a 4, classificada como: 0 = não presentes; 1 = mínimos, podem ser extremamente normais (movimentos anormais ocorrem de forma infrequente e/ou são difíceis de detectar); 2 = leves (movimentos anormais ocorrem de forma infrequente e são fáceis de detectar); 3 = moderados (movimentos anormais ocorrem frequentemente e são fáceis de detectar) ou 4 = severos (movimentos anormais ocorrem quase continuamente e/ou de intensidade extrema). O escore total de AIMS (soma dos itens 1 a 7) poderia, dessa forma, variar de 0 a 28, com uma diminuição no escore indicando melhoria.

No Estudo 1, um estudo controlado por placebo, de doses fixas, de 12 semanas, adultos com discinesia tardia foram randomizados em 1:1:1:1 a 12 mg de AUSTEDO®, 24 mg de AUSTEDO®, 36 mg de AUSTEDO® ou placebo. A duração do tratamento incluiu um período de escalonamento de dose de até 4 semanas e um período de manutenção de 8 semanas, seguidos por descontinuação de 1 semana. A dose de AUSTEDO® foi iniciada em 12 mg por dia e aumentou em intervalos semanais em incrementos de 6 mg/dia até doses de 12 mg, 24 mg ou 36 mg por dia. A população (n = 222) tinha de 21 a 81 anos de idade (média de 57 anos), 48% de homens e 79% de caucasianos. No Estudo 1, o escore total de AIMS dos pacientes recebendo AUSTEDO® demonstrou melhora estatisticamente significativa, da avaliação basal à semana 12, de 3,3 e 3,2 unidades para os grupos de 36 mg e 24 mg, respectivamente, em comparação com 1,4 unidade no placebo (Estudo 1, Tabela 2). As melhoras no escore total de AIMS durante o curso do estudo são mostradas na Figura 3. Os dados não sugeriram diferenças substanciais na eficácia entre vários grupos demográficos. A distribuição da taxa de resposta ao tratamento, com base na magnitude do escore total de AIMS da avaliação basal à semana 12 é mostrada na Figura 4.

No Estudo 2, controlado por placebo, de dose flexível, de 12 semanas, adultos com discinesia tardia (n = 113) receberam doses diárias de placebo ou AUSTEDO®, iniciando em 12 mg por dia com incrementos de 6 mg em intervalos de 1 semana até controle satisfatório da discinesia ter sido atingido, até efeitos colaterais intoleráveis terem ocorrido ou até uma dose máxima de 48 mg por dia ter sido atingida. A duração do tratamento incluiu um período de titulação de dose de até 6 semanas e um período de manutenção de 6 semanas, seguidos por descontinuação de 1 semana. A população tinha de 25 a 75 anos de idade (média de 55 anos), 48% de homens e 70% de caucasianos. A dose média de AUSTEDO® após o tratamento foi de 38,3 mg por dia. Não houve evidência sugerindo diferenças substanciais na eficácia entre vários grupos demográficos. No Estudo 2, o escore total de AIMS dos pacientes recebendo AUSTEDO® apresentou melhora estatisticamente significativa em 3,0 unidades da avaliação basal ao desfecho (Semana 12), em comparação com 1,6 unidade no grupo de placebo, com um efeito de tratamento de -1,4 unidade. A Tabela 2 resume os efeitos do AUSTEDO® na discinesia tardia com base na AIMS.

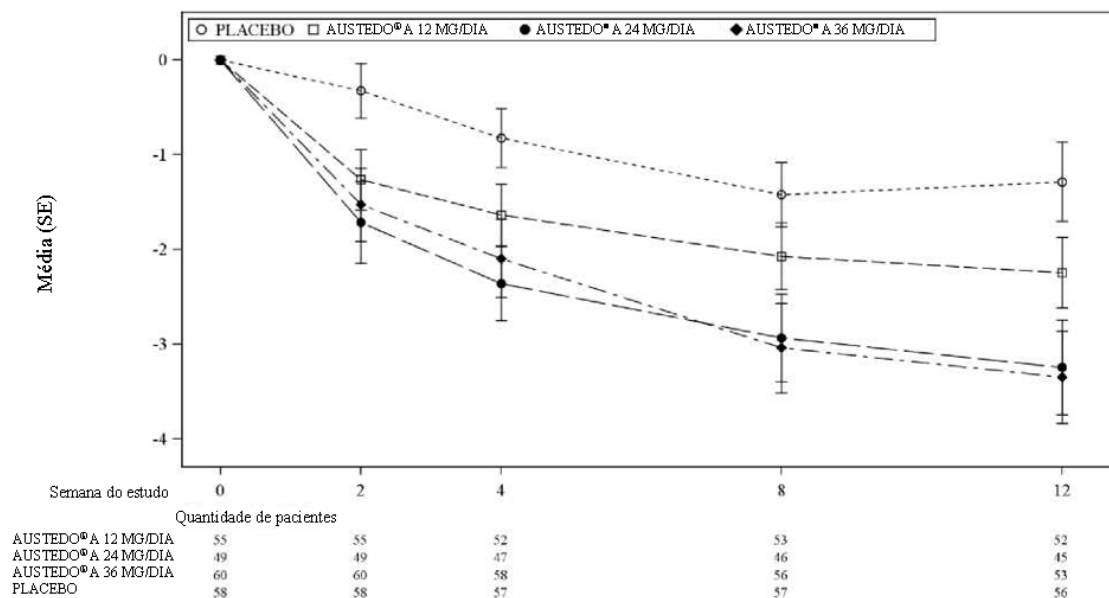
Tabela 2: Melhoria no Escore Total da AIMS nos Pacientes Tratados com AUSTEDO® no Estudo 1 e no Estudo 2

Estudo	Grupo de Tratamento	Medida de Eficácia Primária: Escore Total de AIMS		
		Escore Basal Médio (SD)	Alteração Média de LS da Avaliação Basal (SE)	Efeito do Tratamento (IC de 95%)
Estudo 1	AUSTEDO® 36 mg* (n= 55)	10,1 (3,21)	-3,3 (0,42)	-1,9 (-3,09, -0,79)
	AUSTEDO® 24 mg (n= 49)	9,4 (2,93)	-3,2 (0,45)	-1,8 (-3,00, -0,63)
	AUSTEDO® 12 mg (n= 60)	9,6 (2,40)	-2,1 (0,42)	-0,7 (-1,84, 0,42)
	Placebo (n= 58)	9,5 (2,71)	-1,4 (0,41)	
Estudo 2	AUSTEDO® (12-48 mg/dia)* (n= 56)	9,7 (4,14)	-3,0 (0,45)	-1,4 (-2,6, -0,2)
	Placebo (n= 57)	9,6 (3,78)	-1,6 (0,46)	

*Dose que foi estatística e significativamente diferente do placebo após ajustar com relação à multiplicidade.

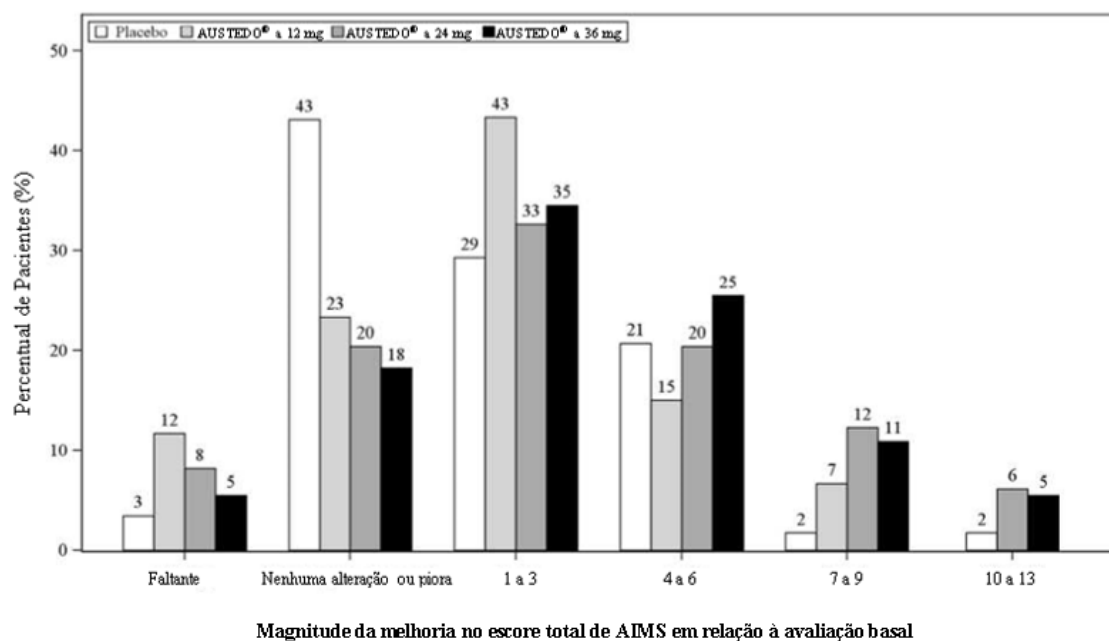
Média de LS = Média de mínimos quadrados; SD = Desvio padrão; SE = Erro padrão; IC = intervalo de confiança de 95%, bilateral

Figura 3: Médias de Mínimos Quadrados da Alteração no Escore Total de AIMS a partir da Avaliação Basal do AUSTEDO® Em Comparação com Placebo (Estudo 1)



SE = Erro padrão

Figura 4: Percentual de Pacientes com Magnitude Especificada da Melhoria no Escore Total de AIMS no Final da Semana 12 (Estudo 1)



Anderson KE, et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Aug;4(8):595-604. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30236-5.

Fernandez HH et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2003-2010. doi: 10.1212/WNL.0000000000003960.

Huntington Study Group. Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(1):40-50. doi:10.1001/jama.2016.8655

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

O mecanismo preciso pelo qual a deutetrabenazina exerce seus efeitos no tratamento da discinesia tardia e coreia em pacientes com doença de Huntington é desconhecido, mas acredita-se estar relacionado ao efeito como um depletor reversível de monoaminas (como dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) a partir dos terminais nervosos. Os principais metabólitos circulantes (α -dihidro-tetrabenazina [HTBZ] e β -HTBZ) de deutetrabenazina são inibidores reversíveis de VMAT2, resultando na captação diminuída de monoaminas nas vesículas sinápticas e depleção dos armazenamentos de monoaminas.

Farmacodinâmica

Eletrofisiologia cardíaca

Até a dose máxima recomendada, AUSTEDO não prolonga o intervalo QT em qualquer extensão clinicamente relevante. Uma análise de exposição-resposta no prolongamento do intervalo QTc de um estudo em metabolizadores extensos ou intermediários (EM) e fracos de CYP2D6 (PM), mostrou que um efeito clinicamente relevante pode ser excluído em exposições após doses únicas de 24 e 48 mg de AUSTEDO®.

Ligação à melanina

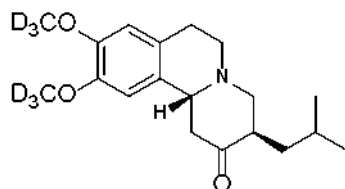
A deutetrabenazina ou seus metabólitos se ligam aos tecidos contendo melanina (isto é, olhos, pele, pelo) em ratos pigmentados. Após uma dose oral única de deutetrabenazina radiomarcada, a radioatividade ainda foi detectada nos olhos e no pelo em 35 dias após a administração (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Farmacocinética

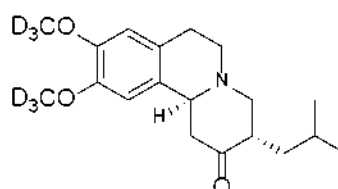
AUSTEDO® (deutetrabenazina) é um inibidor do transportador de monoamina vesicular tipo 2 (VMAT2) de administração oral. O peso molecular de deutetrabenazina é de 323,46; o pKa é 6,31.

A deutetrabenazina é um derivado de hexahidro-dimetoxibenzoquinolizina e tem o seguinte nome químico: (*RR*, *SS*)-1, 3, 4, 6, 7, 11b-hexahidro-9, 10-di(metoxi- d^3)-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolizina-2-ona.

A fórmula molecular da deutetrabenazina é $C_{19}H_{21}D_6NO_3$. A deutetrabenazina é uma mistura racêmica contendo as seguintes estruturas:



RR – Deutetrabenazina



SS - Deutetrabenazina

A deutetrabenazina é um pó cristalino branco a levemente amarelo que é moderadamente solúvel em água e solúvel em etanol.

Após a administração oral de até 25 mg, concentrações plasmáticas de deutetrabenazina geralmente estão abaixo do limite de detecção devido ao metabolismo hepático extenso de deutetrabenazina aos dihidro-metabólitos deuterados ativos (HTBZ), α -HTBZ e β -HTBZ. Dependência de dose linear de C_{max} e AUC foi observada para os metabólitos ativos após doses únicas ou múltiplas de deutetrabenazina (6 mg a 24 mg e 7,5 mg duas vezes ao dia a 22,5 mg duas vezes ao dia).

Absorção

Após a administração oral de deutetrabenazina, a extensão da absorção é de, pelo menos, 80%. Concentrações plasmáticas de deutetrabenazina geralmente estão abaixo do limite de detecção após a administração oral. Concentrações plasmáticas de pico (C_{max}) de α -HTBZ e β -HTBZ deuterados são atingidas dentro de 3 a 4 horas após a dosagem.

Efeito dos Alimentos

Os efeitos dos alimentos na biodisponibilidade do AUSTEDO® (deutetrabenazina) foram estudados em indivíduos que receberam uma dose única com e sem alimentos. Os alimentos não tiveram efeito na área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) de α -HTBZ ou β -HTBZ, embora a C_{max} tenha sido elevada em aproximadamente 50% na presença de alimentos (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Distribuição

O volume de distribuição médio (Vc/F) dos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ de AUSTEDO® (deutetrabenazina) é de aproximadamente 500L e 730L, respectivamente.

Resultados de estudo de PET-scan em humanos mostram que após a injeção intravenosa de ^{11}C -tetrabenazina marcada ou um α -HTBZ, a radioatividade é rapidamente distribuída ao cérebro, com a maior ligação ao corpo estriado e a menor ligação ao córtex.

A ligação proteica *in vitro* de tetrabenazina, α -HTBZ e β -HTBZ foi examinada no plasma humano para concentrações variando de 50 a 200 ng/mL. A ligação de tetrabenazina variou de 82% a 85%, a ligação de α -HTBZ variou de 60% a 68% e a ligação de β -HTBZ variou de 59% a 63%.

Eliminação

AUSTEDO® (deutetrabenazina) é primariamente eliminado por via renal na forma de metabólitos.

A meia-vida total da deutetrabenazina é de aproximadamente 9 a 10 horas.

Os valores de depuração medianos (CL/F) dos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ de AUSTEDO® são de aproximadamente 47 L/hora e 70 L/hora, respectivamente, na população de pacientes com doença de Huntington.

Metabolismo

Experimentos *in vitro* em microsomas de fígado humano demonstram que a deutetrabenazina é extensivamente biotransformada, principalmente por carbonil reductase, aos seus principais metabólitos ativos, α -HTBZ e β -HTBZ, que são subsequentemente metabolizados primariamente por CYP2D6, com contribuições secundárias de CYP1A2 e CYP3A4/5, para formar diversos metabólitos importantes.

Excreção

Em um estudo de balanço de massa em 6 indivíduos saudáveis, 75% a 86% da dose de deutetrabenazina foram excretadas na urina e recuperação fecal foi responsável por 8% a 11% da dose. A excreção urinária dos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ de deutetrabenazina corresponde a menos de 10% da dose administrada. Conjugados de sulfato e glicuronídeo dos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ de deutetrabenazina, bem como produtos de metabolismo oxidativo, são responsáveis pela maioria dos metabólitos na urina.

Populações Específicas

Pacientes do Sexo Masculino e do Sexo Feminino

Não há influência aparente do sexo na farmacocinética dos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ da deutetrabenazina.

Pacientes com Disfunção Renal

Nenhum estudo clínico foi conduzido para avaliar o efeito da disfunção renal na PK de AUSTEDO®.

Pacientes com Disfunção Hepática

O efeito da disfunção hepática na farmacocinética da deutetrabenazina e seus metabólitos primários não foi estudado. Entretanto, em um estudo clínico conduzido para avaliar o efeito da disfunção hepática na farmacocinética da tetrabenazina, um inibidor de VMAT2 intimamente relacionado, a exposição a α -HTBZ e β -HTBZ foi até 40% maior nos pacientes com disfunção hepática e a $C_{\text{máx}}$ média da tetrabenazina nos pacientes com disfunção hepática foi de até 190 vezes maior do que nos indivíduos saudáveis (vide item 4. CONTRA-INDICAÇÕES).

Metabolizadores de CYP2D6 Fracos

Embora a farmacocinética da deutetrabenazina e seus metabólitos não tenha sido sistematicamente avaliada em pacientes que não expressam a enzima metabolizadora do medicamento CYP2D6, é provável que a exposição aos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ seria elevada de forma similar a tomar inibidores de CYP2D6 fortes (aproximadamente 3 vezes) (vide itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Estudos de Interação Medicamentosa

A deutetrabenazina, α -HTBZ e β -HTBZ não foram avaliados em estudos *in vitro* para indução ou inibição de enzimas CYP ou interação com glicoproteínas P. Os resultados dos estudos *in vitro* de tetrabenazina não sugerem que a tetrabenazina ou seus metabólitos α -HTBZ ou β -HTBZ são prováveis de resultar em inibição clinicamente significativa de CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A. Estudos *in vitro* sugerem que nem a tetrabenazina nem seus metabólitos α -HTBZ ou β -HTBZ são prováveis de resultar em indução clinicamente significativa de CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19. Nem a tetrabenazina nem seus metabólitos α -HTBZ ou β -HTBZ são prováveis de serem um substrato ou inibidor de glicoproteína P em concentrações clinicamente relevantes *in vivo*.

Os metabólitos de deutetrabenazina, ácido 2-metilpropanóico de β -HTBZ (M1) e monohidroxi-tetrabenazina (M4), foram avaliados em um painel de estudos de interação medicamentosa *in vitro*; os resultados indicam que não se espera que M1/M4 causem interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Inibidores da CYP2D6

Estudos *in vitro* indicam que os metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ da deutetabenazina são substratos de CYP2D6. O efeito da inibição de CYP2D6 na farmacocinética de deutetabenazina e seus metabólitos foi estudado em 24 indivíduos saudáveis após uma única dose de 22,5 mg de deutetabenazina, administrada após 8 dias da administração do inibidor de CYP2D6 forte, paroxetina, a 20 mg diariamente. Na presença de paroxetina, a exposição sistêmica (AUC_{inf}) de α -HTBZ foi 1,9 vez maior e β -HTBZ foi 6,5 vezes maior, resultando em aumento de aproximadamente 3 vezes na AUC_{inf} para (α +)HTBZ total. A paroxetina diminuiu a depuração dos metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ do AUSTEDO® com aumentos correspondentes na meia-vida média de aproximadamente 1,5 e 2,7 vezes, respectivamente. Na presença de paroxetina, as C_{max} de α -HTBZ e β -HTBZ foram 1,2 e 2,2 vezes maiores, respectivamente.

O efeito de inibidores de CYP2D6 moderados ou fracos, como duloxetina, terbinafina, amiodarona ou sertralina na exposição da deutetabenazina e seus metabólitos não foi avaliado.

Digoxina

AUSTEDO® não foi avaliado com relação à interação com digoxina. A digoxina é um substrato de glicoproteína P. Um estudo em indivíduos saudáveis mostrou que a tetrabenazina (25 mg duas vezes ao dia durante 3 dias) não afetou a biodisponibilidade da digoxina, sugerindo que nessa dose, a tetrabenazina não afeta a glicoproteína P no trato intestinal. Estudos *in vitro* também não sugerem que a tetrabenazina ou seus metabólitos são inibidores de glicoproteína P.

Carcinogênese, Mutagênese, Disfunção da Fertilidade

Carcinogênese

Nenhum estudo de carcinogênese foi realizado com deutetabenazina.

Nenhum aumento nos tumores foi observado nos camundongos p53^{+/+} transgênicos tratados oralmente com tetrabenazina em doses de 0, 5, 15 e 30 mg/kg/dia durante 26 semanas.

Mutagênese

A deutetabenazina e seus metabólitos α -HTBZ e β -HTBZ deuterados foram negativos nos ensaios *in vitro* (mutação reversa bacteriana e aberração cromossômica nos linfócitos do sangue periférico humanos) na presença ou ausência de ativação metabólica e no ensaio de micronúcleo *in vivo* nos camundongos.

Disfunção da Fertilidade

Os efeitos da deutetabenazina na fertilidade não foram avaliados. A administração oral de deutetabenazina (doses de 5, 10 ou 30 mg/kg/dia) em ratas durante 3 meses resultou na interrupção do ciclo estral em todas as doses; a menor dose testada foi semelhante à dose humana máxima recomendada (48 mg/dia) em uma base de área da superfície corporal (mg/m²).

A administração oral de tetrabenazina (doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/dia) em ratas antes e durante todo o acasalamento e continuando até o dia 7 da gestação, resultou em ciclicidade estral interrompida em doses maiores do que 5 mg/kg/dia. Nenhum efeito no acasalamento e nos índices de fertilidade ou nos parâmetros de esperma (motilidade, contagem, densidade) foi observado quando machos foram tratados oralmente com tetrabenazina em doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/dia antes e durante todo o acasalamento com fêmeas não tratadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AUSTEDO® é contraindicado para pacientes:

- Com doença de Huntington que apresentem ideação suicida ou depressão não-tratada ou inadequadamente tratada (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Com disfunção hepática (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)
- Tomando reserpina. No mínimo, 20 dias devem se passar após interrupção de reserpina antes de iniciar o tratamento com AUSTEDO® (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Tomando inibidores da monoamina oxidase (iMAOs). AUSTEDO® não deve ser usado em combinação com um iMAO ou dentro de 14 dias da descontinuação da terapia com um iMAO (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Tomando inibidores de VMAT2, como tetrabenazina ou valbenazina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão e Ideação Suicida em Pacientes com Doença de Huntington

Pacientes com doença de Huntington apresentam risco elevado de depressão e ideação ou comportamentos suicidas (suicidalidade). AUSTEDO® pode aumentar o risco de suicidalidade em pacientes com doença de Huntington.

Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas, ideação suicida foi relatada em 2% dos pacientes tratados com AUSTEDO®, em comparação com nenhum paciente recebendo placebo; nenhuma tentativa de suicídio e nenhum suicídio foram relatados. Depressão foi relatada por 4% dos pacientes tratados com AUSTEDO®.

Ao considerar o uso de AUSTEDO®, o risco de suicidalidade deve ser equilibrado com a necessidade de tratamento da coreia. Todos os pacientes tratados com AUSTEDO® devem ser observados com relação a depressão e/ou suicidalidade nova ou piorada. Se depressão ou suicidalidade não forem resolvidas, considerar a descontinuação do tratamento com AUSTEDO®.

Os pacientes, seus cuidadores e famílias devem ser informados dos riscos de depressão, piora da depressão e suicidalidade associados com AUSTEDO® e devem ser instruídos para relatar comportamentos preocupantes prontamente ao médico responsável pelo tratamento. Os pacientes com doença de Huntington que manifestam ideação suicida devem ser avaliados imediatamente.

Piora Clínica e Eventos Adversos em Pacientes com Doença de Huntington

Doença de Huntington é um transtorno progressivo caracterizado por alterações no humor, na cognição, coreia, rigidez e capacidade funcional. Inibidores de VMAT2, incluindo AUSTEDO®, podem causar uma piora no humor, na cognição, na rigidez e na capacidade funcional.

Os prescritores devem periodicamente reavaliar a necessidade do AUSTEDO® em seus pacientes, avaliando o efeito na coreia e os possíveis efeitos adversos, incluindo sedação/sonolência, depressão e suicidalidade, parkinsonismo, acatisia, inquietação e declínio cognitivo. Pode ser difícil distinguir entre reações adversas e progressão da doença subjacente; diminuir a dose ou interromper o medicamento pode ajudar o médico a distinguir entre as duas possibilidades. Em alguns pacientes, a própria coreia subjacente pode melhorar com o tempo, diminuindo a necessidade do AUSTEDO®.

Prolongamento de QTc

AUSTEDO® pode prolongar o intervalo QT, mas o grau de prolongamento não é clinicamente significativo quando administrado no intervalo de dose recomendado. (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

O uso de AUSTEDO® em combinação com outros medicamentos que são conhecidos por prolongarem o QTc pode resultar em prolongamentos de QT clinicamente significativos (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Para pacientes exigindo doses de AUSTEDO® maiores do que 24 mg por dia que estão usando AUSTEDO® com outros medicamentos conhecidos por prolongarem o QTc, avaliar o intervalo QTc antes e após aumentar a dose de AUSTEDO® ou outras medicações que são conhecidas por prolongarem o QTc.

AUSTEDO® deve ser evitado em pacientes com síndrome de QT longo congênita e em pacientes com um histórico de arritmias cardíacas. Certas circunstâncias podem aumentar o risco da ocorrência de torsade de pointes e/ou morte súbita em associação com o uso de medicamentos que prolongam o intervalo QTc, incluindo (1) bradicardia, (2) hipocalcemia ou hipomagnesemia; (3) uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc; e (4) presença de prolongamento congênito do intervalo QT.

Os pacientes devem ser orientados a informar seu médico imediatamente caso experienciem desmaio, perda de consciência ou palpitações cardíacas.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita). Síndrome Neuroléptica Maligna (NMS)

Um complexo de sintomas potencialmente fatais, algumas vezes referido como Síndrome Neuroléptica Maligna (NMS), foi relatado em associação com medicamentos que reduzem a transmissão dopaminérgica. Enquanto NMS não foi observada em pacientes recebendo AUSTEDO®, foi observada em pacientes recebendo tetrabenazina (um inibidor de VMAT2 intimamente relacionado). Os médicos devem ser alertados aos sinais e sintomas associados com a NMS. Manifestações clínicas de NMS são hiperpirexia, rigidez muscular, status mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulsação ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir creatinina fosfoquinase elevada, mioglobínúria, rabdomiólise e insuficiência renal aguda. O diagnóstico de NMS pode ser complicado; outra doença médica séria (por exemplo, pneumonia, infecção sistêmica) e transtornos extrapiramidais inadequadamente tratados podem apresentar sinais e sintomas semelhantes. Outras considerações importantes no diagnóstico diferencial incluem toxicidade anticolinérgica central, febre de origem medicamentosa e patologia do sistema nervoso central primária.

O gerenciamento da NMS deve incluir (1) descontinuação imediata do AUSTEDO®; (2) tratamento sintomático intensivo e monitoramento médico; e (3) tratamento de quaisquer problemas médicos sérios concomitantes para os quais tratamentos específicos estão disponíveis. Não há acordo geral sobre regimes de tratamento farmacológico específicos para NMS.

Recorrência de NMS foi relatada com a retomada da terapia medicamentosa. Se o tratamento com AUSTEDO® for necessário após a recuperação da NMS, os pacientes devem ser monitorados com relação a sinais de recorrência.

Acatisia, Agitação e Inquietação

AUSTEDO® pode aumentar o risco de acatisia, agitação e inquietação em pacientes com doença de Huntington e discinesia tardia.

Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas em pacientes com doença de Huntington, acatisia, agitação ou inquietação foram relatadas por 4% dos pacientes tratados com AUSTEDO®, em comparação com 2% dos pacientes recebendo placebo; em pacientes com discinesia tardia, 2% dos pacientes tratados com AUSTEDO® e 1% dos pacientes recebendo placebo apresentaram esses eventos.

Os pacientes recebendo AUSTEDO® devem ser monitorados com relação a sinais e sintomas de inquietação e agitação, já que estes podem ser indicadores de desenvolvimento de acatisia. Se um paciente desenvolver acatisia durante tratamento com AUSTEDO®, a dose de deutetrabenazina deve ser reduzida; alguns pacientes podem exigir a descontinuação da terapia.

Parkinsonismo

AUSTEDO® pode causar parkinsonismo em pacientes com doença de Huntington ou discinesia tardia. Parkinsonismo também foi observado com uso de outros inibidores de VMAT2.

Devido ao fato de rigidez poder se desenvolver como parte do processo de doença subjacente na doença de Huntington, pode ser difícil distinguir entre parkinsonismo induzido por medicamento potencial e progressão da doença de Huntington subjacente. Parkinsonismo induzido por medicamentos tem o potencial de causar mais incapacidade funcional do que coreia não-tratada para alguns pacientes com doença de Huntington.

Casos de pós-comercialização de parkinsonismo em pacientes tratados com AUSTEDO® para discinesia tardia foram relatados. Sinais e sintomas em casos relatados incluíram bradicinesia, distúrbios da marcha, que levaram a quedas em alguns casos e o surgimento ou a piora de tremor. Na maioria dos casos, o desenvolvimento de parkinsonismo ocorreu dentro das primeiras duas semanas após o início ou o aumento da dose de AUSTEDO®. Em casos nos quais informações clínicas de acompanhamento estavam disponíveis, parkinsonismo foi relatado como resolvendo-se após a descontinuação da terapia com AUSTEDO®.

Se um paciente desenvolver parkinsonismo durante tratamento com AUSTEDO®, sua dose deve ser reduzida; alguns pacientes podem exigir a descontinuação da terapia.

Sedação e Sonolência

A sedação é uma reação adversa limitante da dose comum de AUSTEDO®. Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas examinando pacientes com doença de Huntington, 11% dos pacientes tratados com AUSTEDO® relataram sonolência, em comparação com 4% dos pacientes recebendo placebo e 9% dos pacientes tratados com AUSTEDO® relataram fadiga em comparação com 4% dos pacientes tratados com placebo.

Para manter a segurança deles ou de outros, os pacientes não devem realizar atividades exigindo alerta mental, como operar um veículo motorizado ou operar maquinário perigoso, até que eles estejam recebendo dose de manutenção de AUSTEDO® e saberem como o medicamento os afeta.

Hiperprolactinemia

Níveis de prolactina séricos não foram avaliados no programa de desenvolvimento clínico de AUSTEDO®. A tetrabenazina, um inibidor de VMAT2 intimamente relacionado, eleva as concentrações de prolactina séricas nos humanos. Após a administração de 25 mg de tetrabenazina em voluntários saudáveis, níveis de picos plasmáticos de prolactina aumentaram 4 a 5 vezes.

Experimentos de cultura tecidual indicam que aproximadamente um terço dos cânceres de mama humanos é dependente da prolactina *in vitro*, um fator de importância potencial se AUSTEDO® estiver sendo considerado para uma paciente com câncer de mama previamente detectado. Embora amenorreia, galactorreia, ginecomastia e impotência possam ser causadas por concentrações de prolactina sérica elevadas, a significância clínica de concentrações de prolactina sérica elevadas para a maioria dos pacientes é desconhecida.

Aumento crônico nos níveis de prolactina sérica (embora não avaliados nos programas de desenvolvimento clínico do AUSTEDO® ou da tetrabenazina) foi associado com níveis baixos de estrogênio e risco elevado de osteoporose. Se houver uma suspeita clínica de hiperprolactinemia sintomática, teste laboratorial adequado deve ser realizado e deve-se considerar a descontinuação de AUSTEDO®.

Ligação aos Tecidos Contendo Melanina

A deutetabenazina e seus metabólitos se ligam aos tecidos contendo melanina, podendo se acumular nesses tecidos com o tempo. Isso cria a possibilidade de que o AUSTEDO® possa causar toxicidade nestes tecidos após o uso prolongado. Exames oftalmológicos e exames microscópicos dos olhos não foram conduzidos nos estudos de toxicidade crônica em espécies pigmentadas, como cães. Monitoramento oftalmológico em humanos foi inadequado para excluir a possibilidade de ocorrência de lesão após a exposição de longo prazo.

A relevância clínica da ligação de deutetabenazina aos tecidos contendo melanina é desconhecida. Embora não haja nenhuma recomendação específica para monitoramento oftalmológico periódico, os prescritores devem estar cientes da possibilidade de efeitos oftalmológicos de longo prazo (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Gravidez

Não há dados sobre o risco de problemas no desenvolvimento fetal associado com o uso de AUSTEDO® em mulheres grávidas. A administração de deutetabenazina a ratas durante a organogênese não produziu nenhum efeito adverso claro no desenvolvimento embriofetal. Entretanto, a administração de tetrabenazina em ratas durante toda a gravidez e lactação resultou em um aumento nos natimortos e na mortalidade pós-natal da cria (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Dados em Animais).

Dados em Animais

A administração oral de deutetabenazina (5, 10 ou 30 mg/kg/dia) ou tetrabenazina (30 mg/kg/dia) em ratas prenhes durante a organogênese não teve nenhum efeito claro no desenvolvimento embriofetal. A maior dose testada foi 6 vezes a dose máxima recomendada em humanos, de 48 mg/dia, em uma base da área da superfície corporal (mg/m²).

Os efeitos da deutetabenazina quando administrada em coelhas durante a organogênese ou durante a gravidez e lactação de ratas não foram avaliados.

Tetrabenazina não teve efeitos no desenvolvimento embriofetal quando administrada em coelhas prenhes durante o período de organogênese em doses orais de até 60 mg/kg/dia. Quando tetrabenazina foi administrada a ratas prenhes (doses de 5, 15 e 30 mg/kg/dia) do início da organogênese até o período de lactação, um aumento nos natimortos e na mortalidade pós-natal das crias foi observado em 15 e 30 mg/kg/dia e maturação do filhote retardada foi observada em todas as doses.

Lactação

Não há dados sobre a presença de deutetabenazina ou seus metabólitos no leite materno, os efeitos no bebê lactente ou os efeitos do medicamento na produção de leite.

Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe com relação ao AUSTEDO® e quaisquer efeitos adversos potenciais no bebê lactente a partir do AUSTEDO® ou a partir da condição materna subjacente.

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de AUSTEDO® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas para o tratamento de coreia associada à Doença de Huntington ou para o tratamento de discinesia tardia.

Síndrome de Tourette

AUSTEDO® não é aprovado para o uso em pacientes pediátricos para o tratamento de síndrome de Tourette.

AUSTEDO® foi estudado em dois estudos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo em pacientes pediátricos de 6 a 16 anos com síndrome de Tourette. Um estudo avaliou doses fixas de AUSTEDO® (deutetrabenzina) durante 8 semanas; o outro avaliou doses flexíveis de AUSTEDO® ao longo de 12 semanas. Os estudos incluíram um total de 274 pacientes pediátricos que receberam pelo menos uma dose de AUSTEDO® ou placebo.

As seguintes reações adversas foram relatadas em frequências de pelo menos 5% dos pacientes pediátricos tratados com AUSTEDO® (deutetrabenzina) e com maior incidência do que em pacientes pediátricos recebendo placebo (AUSTEDO® vs placebo): cefaleia (inclui: enxaqueca, enxaqueca com aura e cefaleia; 13 % vs 9%), sonolência (inclui: sedação, hipersonia e sonolência; 11% vs 2%), fadiga (8% vs 3%), aumento do apetite (5% vs <1%) e ganho de peso (5% vs <1%).

Uso em idosos

Estudos clínicos do AUSTEDO® não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se essa população responde diferentemente de indivíduos mais jovens. Relatos de outras experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e mais jovens. No geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, comumente começando com a menor dose na posologia indicada,, refletindo a maior frequência da disfunção renal e cardíaca e da doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

Insuficiência Renal

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética da deutetrabenzina.

Disfunção hepática

O efeito da disfunção hepática na farmacocinética da deutetrabenzina e seus metabólitos primários não foi estudado; entretanto, em um estudo clínico conduzido com tetrabenzina, um inibidor de VMAT2 intimamente relacionado, houve um grande aumento na exposição à tetrabenzina e seus metabólitos ativos em pacientes com disfunção hepática. A significância clínica dessa exposição elevada não foi avaliada, mas devido às preocupações de um maior risco de reações adversas sérias, o uso de AUSTEDO® em pacientes com disfunção hepática é contraindicado (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Metabolizadores de CYP2D6 Fracos

Embora a farmacocinética da deutetrabenzina e seus metabólitos não tenha sido sistematicamente avaliada em pacientes que não expressam a enzima metabolizadora do medicamento, é provável que a exposição a um α -HTBZ e β -HTBZ seria elevada similarmente a tomar um inibidor de CYP2D6 forte (aproximadamente 3 vezes). Nos pacientes que são metabolizadores de CYP2D6 fracos, a dose diária de AUSTEDO® não deve exceder 36 mg (dose única máxima de 18 mg) (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou utilizar máquinas

Para manter a segurança deles ou de outros, os pacientes não devem realizar atividades exigindo alerta mental, como operar um veículo motorizado ou operar maquinário perigoso, até que eles estejam recebendo dose de manutenção de AUSTEDO® e saberem como o medicamento os afeta.

AUSTEDO® 6mg: Atenção: contém os corantes dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, vermelho allura 129 e óxido de ferro preto.

AUSTEDO® 9mg: Atenção: contém os corantes dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio e óxido de ferro preto

AUSTEDO® 12mg: Atenção: contém os corantes dióxido de titânio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, amarelo crepúsculo e óxido de ferro preto

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores fortes de CYP2D6

A redução da dose de AUSTEDO® (deutetrabenazina) pode ser necessária ao adicionar um inibidor de CYP2D6 forte em pacientes mantidos em uma dose estável de AUSTEDO®. O uso concomitante de inibidores de CYP2D6 fortes (por exemplo, paroxetina, fluoxetina, quinidina, bupropiona) mostrou aumentar a exposição sistêmica aos dihidro-metabólitos ativos de deutetrabenazina em aproximadamente 3 vezes. A dose diária de AUSTEDO® não deve exceder 36 mg por dia e a dose única máxima de AUSTEDO® não deve exceder 18 mg em pacientes tomando inibidores de CYP2D6 fortes (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Medicamentos que Causam Prolongamento de QTc

Para pacientes exigindo doses de AUSTEDO® acima de 24 mg por dia que estão usando AUSTEDO® em combinação com outros medicamentos conhecidos por prolongarem o QTc, avaliar o intervalo QTc antes e após aumentar a dose de AUSTEDO® ou outras medicações que são conhecidas por prolongarem o QTc. Medicamentos conhecidos por prolongarem o QTc incluem medicações antipsicóticas (por exemplo, clorpromazina, haloperidol, tioridazina, ziprasidona), antibióticos (por exemplo, moxifloxacina), medicações antiarrítmicas de Classe 1A (por exemplo, quinidina, procainamida) e de Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol)."

Reserpina

Reserpina se liga irreversivelmente ao VMAT2 e a duração do seu efeito é de vários dias. Os prescritores devem esperar pelo ressurgimento de coreia ou discinesia antes de administrar AUSTEDO® para ajudar a reduzir o risco de sobredosagem e depleção significativa de serotonina e norepinefrina no sistema nervoso central. No mínimo, 20 dias devem decorrer após a interrupção da reserpina antes de iniciar AUSTEDO®. AUSTEDO® e reserpina não devem ser usados concomitantemente (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Inibidores da Monoamina Oxidase (iMAO)

AUSTEDO® é contraindicado em pacientes recebendo iMAO. AUSTEDO® não deve ser usado em combinação com um iMAO ou dentro de 14 dias da descontinuação da terapia com um iMAO (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Medicamentos Neurolépticos

O risco de parkinsonismo, Síndrome Neuroléptica Maligna (NMS) e acatisia pode ser elevado pelo uso concomitante de AUSTEDO® e antagonistas de dopamina ou antipsicóticos.

Álcool ou Outros Medicamentos Sedativos

O uso concomitante de álcool ou outros medicamentos sedativos pode ter efeitos aditivos e piorar a sedação e sonolência (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Uso concomitante com outros inibidores de VMAT2 (tetrabenazina ou valbenazina)

AUSTEDO é contraindicado em pacientes atualmente em tratamento com outros inibidores de VMAT2 (tetrabenazina ou valbenazina). AUSTEDO® pode ser iniciado no dia após a descontinuação de tetrabenazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AUSTEDO® (deutetrabenazina) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C) e protegido da luz e umidade.

Após aberto, válido por 60 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

6 mg: comprimidos revestidos redondos, lilás, impresso "SD" sobre "6" em um lado e sem impressão do outro lado.

9 mg: comprimidos revestidos redondos, azul, impresso "SD" sobre "9" em um lado e sem impressão do outro lado.

12 mg: comprimidos revestidos redondos, bege, impresso "SD" sobre "12" em um lado e sem impressão do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Informações de Dosagem

A dose de AUSTEDO® (deutetrabenazina) é determinada individualmente para cada paciente com base na redução da coreia ou discinesia e tolerabilidade. A dose inicial recomendada é de 12 mg por dia (6 mg duas vezes ao dia). A dose de AUSTEDO® pode ser elevada em intervalos semanais em incrementos de 6 mg ao dia a uma dosagem diária recomendada máxima de 48 mg. A dose média diária após titulação em ensaios clínicos foi de 40mg por dia para pacientes com doença de Huntington e 38,3mg por dia para pacientes com discinesia tardia.

- No caso de administração de dosagens diárias totais de 12 mg ou acima, dividir em duas doses diárias.
- Administrar AUSTEDO® com alimentos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)
- Engolir AUSTEDO® inteiro. Não mastigar, moer ou quebrar os comprimidos.

Ajuste de Dosagem com Fortes Inibidores de CYP2D6

Em pacientes recebendo inibidores de CYP2D6 fortes (por exemplo, quinidina, antidepressivos, como paroxetina, fluoxetina e bupropiona), a dosagem diária total de AUSTEDO® não deve exceder 36 mg (dose única máxima de 18 mg) (videm itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Ajuste de Dosagem em Metabolizadores de CYP2D6 Fracos

Em pacientes que são metabolizadores de CYP2D6 fracos, a dosagem diária total de AUSTEDO® não deve exceder 36 mg (dose única máxima de 18 mg) (videm item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Descontinuação e Interrupção do Tratamento

O tratamento com AUSTEDO® pode ser descontinuado sem diminuição gradativa. Após interrupção do tratamento por mais de uma semana, AUSTEDO® deve ser titulado novamente quando a terapia for retomada quando retomada. Para interrupção do tratamento de menos de uma semana, tratamento pode ser retomado na dose de manutenção prévia sem titulação.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O agrupamento por frequência das reações adversas é definido de acordo com a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum ($\geq 1/100$ e < 1/10); incomum (> 1/1.000 e $\leq 1/100$); rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$), muito rara ($\leq 1/10.000$).

Experiência a partir dos Estudos Clínicos

Devido aos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento podem não refletir as taxas observadas na prática.

Pacientes com Doença de Huntington

Tabela 2: Reações Adversas em Pacientes com Doença de Huntington, de acordo com a frequência:

Frequência	Reação adversa
Muito comum	Sonolência
Comum	Depressão
	Ideação suicida
	Acatisia, agitação e inquietação
	Diarreia
	Boca seca
	Fadiga
	Infecção do trato urinário
	Insônia
	Ansiedade
	Constipação
	Contusão

Descrição das reações adversas mencionadas na **Tabela 2:**

O Estudo 1 foi um estudo randomizado, placebo-controlado, de 12 semanas em pacientes com coreia associada com doença de Huntington. Um total de 45 pacientes recebeu AUSTEDO® e 45 pacientes receberam placebo. Os pacientes variaram na idade entre 23 e 74 anos (média de 54 anos); 56% eram homens e 92% eram caucasianos.

As reações adversas ocorrendo em mais do que 8% dos pacientes tratados com AUSTEDO® foram sonolência, diarreia, boca seca e fadiga. Reações adversas ocorrendo em 4% ou mais dos pacientes tratados com AUSTEDO® e com uma incidência maior do que nos pacientes recebendo placebo são resumidas na Tabela 3.

Tabela 3: Reações Adversas em Pacientes com Doença de Huntington (Estudo 1)
Apresentadas em, no Mínimo, 4% dos Pacientes recebendo AUSTEDO® e com uma Maior Incidência do que recebendo Placebo

Reação Adversa	AUSTEDO® (N = 45) %	Placebo (N = 45) %
Sonolência	11	4
Diarreia	9	0
Boca seca	9	7
Fadiga	9	4
Infecção do trato urinário	7	2
Insônia	7	4
Ansiedade	4	2
Constipação	4	2
Contusão	4	2

Uma ou mais reações adversas resultaram em uma redução da dose da medicação do estudo em 7% dos pacientes no Estudo 1. A reação adversa mais comum resultando na redução de dose em pacientes recebendo AUSTEDO® foi tontura (4%). Agitação levou à descontinuação em 2% dos pacientes tratados com AUSTEDO® no Estudo 1.

Depressão foi relatada por 4% dos pacientes tratados com AUSTEDO® (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

AUSTEDO® pode aumentar o risco de acatisia, agitação e inquietação em pacientes com doença de Huntington e discinesia tardia. Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas em pacientes com doença de Huntington, acatisia, agitação ou inquietação foi relatada por 4% dos pacientes tratados com AUSTEDO®, em comparação com 2% dos pacientes recebendo placebo; em pacientes com discinesia tardia, 2% dos pacientes tratados com AUSTEDO® e 1% dos pacientes recebendo placebo apresentaram esses eventos (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes com Discinesia Tardia

Tabela 6: Reações Adversas em Pacientes com discinesia tardia, de acordo com a frequência:

Frequência	Reação adversa
Comum	Nasofaringite
	Insônia
	Depressão/distúrbio distímico
	Acatisia, agitação e inquietação

Descrição das reações adversas mencionadas na tabela 6:

Os dados descritos abaixo refletem 410 pacientes com discinesia tardia participando nos estudos clínicos. AUSTEDO® foi estudado primariamente em dois estudos controlado por placebo, de 12 semanas (dose fixa, escalonamento de dose). A população tinha de 18 a 80 anos de idade com discinesia tardia e diagnósticos concomitantes de transtorno de humor (33%) ou transtorno esquizofrênico/esquizoafetivo (63%). Nestes estudos, o AUSTEDO® foi administrado em doses variando de 12-48 mg por dia. Todos os pacientes mantiveram nos regimes estáveis prévios de antipsicóticos; com 71% e 14% de pacientes utilizando medicações antipsicóticas atípicas e típicas respectivamente ao entrar no estudo.

As reações adversas ocorrendo em mais do que 3% dos pacientes tratados com AUSTEDO® e maior frequência do que no placebo foram nasofaringite e insônia. As reações adversas comuns ocorrendo em >2% ou mais dos pacientes tratados com AUSTEDO® (12-48 mg por dia) e mais do que nos pacientes tratados com placebo em dois estudos duplo-cegos, controlados por placebo nos pacientes com discinesia tardia (Estudo 1 e Estudo 2) são resumidas na Tabela 7.

Tabela 7: Reações Adversas em 2 Estudos Placebo-Controlados de Discinesia Tardia (Estudo 1 e Estudo 2) de Tratamento de 12 Semanas sob AUSTEDO® Relatadas em, no Mínimo, 2% dos Pacientes e Maior Frequência do que Placebo

Reação Adversa	AUSTEDO® (N=279) (%)	Placebo (N=131) (%)
Nasofaringite	4	2
Insônia	4	1
Depressão/Transtorno distímico	2	1
Acatisia/Agitação/Inquietação	2	1

Uma ou mais reações adversas resultaram em redução da dose da medicação do estudo em 4% dos pacientes tratados com AUSTEDO® e em 2% dos pacientes tratados com placebo.

Experiência pós-comercialização:

Foram reportados casos de parkinsonismo (tremor, lentificação nos movimentos, rigidez e instabilidade postural).

Casos de parkinsonismo foram reportados espontaneamente no período de pós-comercialização, por este motivo, a frequência desta reação ainda não foi determinada.

Atenção: este produto é medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Superdoses variando de 100 mg a 1 g foram relatadas na literatura com tetrabenazina, um inibidor VMAT2 intimamente relacionado. As seguintes reações adversas ocorreram com a superdose: distonia aguda, crise oculogírica, náuseas e vômitos, sudorese, sedação, hipotensão, confusão, diarreia, alucinações, rubor e tremor.

Tratamento

O tratamento deve consistir nas medidas gerais empregadas no controle da sobredosagem com qualquer fármaco ativo para o sistema nervoso central. São recomendadas medidas gerais de suporte e sintomáticas. A frequência cardíaca e os sinais vitais devem ser monitorados. No tratamento da superdosagem, a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos deve sempre ser considerada. O médico deve considerar entrar em contato com um centro de controle de intoxicações no tratamento de qualquer superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5573.0058

Produzido por:

Anesta LLC
Utah-Estados Unidos.

Importado e registrado por:

Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 – Prédio B – 1º Andar
São Paulo - SP
CNPJ nº 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2025

BU_10



Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/06/2022	4243929/22-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2020 09/03/2021	2090238/20-7 0922541/21-2	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo 11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	03/11/2021	Inclusão inicial	VP - BU_05 VPS - BU_05	6 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 9 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 12 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60
31/07/2023	0795361/23-8	Notificação de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP - BU_08 VPS - BU_08	6 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 9 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 12 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/11/2024	1604106/24-7	Notificação de Texto de Bula - RDC 60/12	01/07/2022	4370546/22-2	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	01/10/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTAR MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE	VP - BU_09 VPS - BU_09	6 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 9 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 12 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60
			07/11/2022	4907871/22-2	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	14/10/2024			



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO		
22/12/2025	-	Notificação de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS COMPOSIÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP – BU_10 VPS – BU_10	6 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 9 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60 12 MG COM REV LIB PROL FR PLAS PEAD OPC X 60