

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Comprimés de Tétrabénazine

Tétrabénazine

Comprimés de 25 mg

Agent de déplétion des monoamines

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Date de préparation :
Le 8 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 152422

MOMOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Comprimés de Tétrabénazine

Comprimés de 25 mg

Agent de déplétion des monoamines

I^{ère} PARTIE : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les effets centraux de Comprimés de Tétrabénazine ressemblent étroitement à ceux de la réserpine, mais ils diffèrent par une activité périphérique moins prononcée et par une durée d'action beaucoup plus courte. Chez les animaux de laboratoire, la tétrabénazine modifie le stockage vésiculaire des amines biogènes, notamment la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline; cet effet se limite principalement au cerveau. La dihydrotétrabénazine (HTBZ) semble constituer la principale partie active et son activité clinique dans les troubles du mouvement résulte de son effet sur le stockage des monoamines dans le cerveau. La durée d'action de la tétrabénazine varie de 16 à 24 heures.

La tétrabénazine inhibe de façon réversible le transporteur vésiculaire des monoamines de type 2 chez l'humain (VMAT2) ($K_i \approx 100$ nM), entraînant un recaptage diminué des monoamines dans les vésicules synaptiques et une déplétion des quantités de monoamines. Le VMAT2 humain est aussi inhibé par la HTBZ, un mélange d' α -HTBZ et de β -HTBZ. Ces principaux métabolites de la tétrabénazine en circulation chez les humains présentent une affinité de liaison *in vitro* élevée envers le VMAT2 bovin.

La tétrabénazine exerce également des effets antagonistes sur la dopamine. En effet, elle déplace la ³H-spipéronone des sites de liaison striatale *in vitro* et bloque l'inhibition de la libération de la prolactine par la dopamine *in vitro* et *in vivo*.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité de la tétrabénazine est de nature faible et irrégulière. La tétrabénazine subit une forte biotransformation de premier passage. Des traces de tétrabénazine (sinon aucune trace) sous forme inchangée peuvent être détectées dans l'urine. Le métabolite principal, la HTBZ (un mélange d' α -HTBZ et de β -HTBZ), est formé par la réduction du groupe cétonique C₂ dans la molécule de tétrabénazine. L' α -HTBZ est O-désalkylée par les enzymes du CYP450, principalement le CYP2D6, avec une certaine contribution du CYP1A2. Le β -HTBZ est O-désalkylée principalement par le CYP2D6. Après l'administration par voie intraveineuse de tétrabénazine radiomarquée à des sujets humains, la radioactivité a diminué jusqu'à des taux minimaux en l'espace de 10 heures et aucune trace n'a été détectée trois jours plus tard. En 24 heures, 40 % de la radioactivité totale a été décelée dans l'urine et 2,5 %, dans les selles. Après 48 heures, 54 % de la radioactivité totale a été excrétée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les Comprimés de Tétrabénazine (tétrabénazine) se sont révélés efficaces dans le traitement des troubles hyperkinétiques, tels que la chorée de Huntington, l'hémiballisme, la chorée sénile, les tics, le syndrome de Gilles de la Tourette et la dyskinésie tardive.

La tétrabénazine n'est pas indiquée dans le traitement des mouvements dyskinétiques/choréiques induits par la lévodopa (voir MISES EN GARDE).

La tétrabénazine doit être utilisée par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles hyperkinétiques ou du moins en consultation avec ces médecins.

CONTRE-INDICATIONS

Les Comprimés de Tétrabénazine (tétrabénazine) sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation;
- patients présentant des épisodes de dépression clinique non traités ou mal traités (voir MISES EN GARDE);
- Patients ayant des antécédents de dépression, y compris ceux traités de façon satisfaisante pour un épisode actuel de dépression. Les Comprimés de Tétrabénazine ne doivent pas être utilisés chez ces patients à moins que leur administration soit surveillée par un psychiatre expérimenté dans le traitement de la dépression et la pharmacologie de la tétrabénazine;
- Administration des Comprimés de Tétrabénazine combinée avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Il faut attendre au moins 14 jours entre l'arrêt de l'IMAO et l'instauration du traitement par les Comprimés de Tétrabénazine, ainsi qu'entre l'arrêt des Comprimés de Tétrabénazine et l'instauration du traitement par un IMAO (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- Insuffisance hépatique;
- Traitement par la réserpine.

MISES EN GARDE

Dépression

Les Comprimés de Tétrabénazine peuvent entraîner la dépression. La dépression peut être difficile à déceler, car cet état peut souvent être camouflé par des plaintes somatiques. L'arrêt immédiat du médicament s'impose dès l'apparition des premiers signes ou symptômes de dépression. La dépression peut être profonde et la possibilité de suicide doit être prise en considération jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Le traitement doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients pour déceler les signes de dépression, les comportements/idées suicidaires ou les changements inhabituels du comportement. Il faut informer les patients, les personnes soignantes et les familles du risque de dépression et de comportements/idées suicidaires et leur recommander d'aviser sans tarder le médecin traitant de tout comportement préoccupant. Il n'existe pas de données sur l'innocuité ou l'efficacité sur le traitement antidépresseur lors de la dépression induite par les Comprimés de Tétrabénazine.

- Chez les patients ayant des antécédents de dépression, y compris ceux traités de façon satisfaisante pour un épisode actuel de dépression, les Comprimés de Tétrabénazine ne doivent pas être utilisés à moins que leur administration soit surveillée par un psychiatre expérimenté dans le traitement de la dépression et la pharmacologie de la tétrabénazine.

Parkinsonisme

Les Comprimés de Tétrabénazine peuvent induire des symptômes de parkinsonisme, lesquels sont observés plus souvent chez les personnes âgées et à des doses relativement faibles. Si un patient manifeste ce genre de symptômes au cours du traitement par les Comprimés de Tétrabénazine, une réduction de la

dose doit être envisagée; chez certains patients, l'abandon du traitement peut se révéler nécessaire. Les mouvements dyskinétiques/choréiques induits par la lévodopa doivent être traités par une réduction de la dose de lévodopa et non par l'administration des Comprimés de Tétrabénazine, étant donné que ces derniers exacerbent les symptômes parkinsoniens.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), maladie rare qui se manifeste par un ensemble de symptômes potentiellement mortels, a été observé lors d'un traitement d'association avec des médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique, dont la tétrabénazine. Les manifestations cliniques du SMN comprennent l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental et les signes probants d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier ou tension artérielle instable, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). Les autres signes peuvent inclure un taux élevé de créatine-phosphokinase, la myoglobulinurie, la rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients atteints de ce syndrome est complexe. Pour parvenir à ce diagnostic, il importe d'exclure les cas où le dossier clinique comporte à la fois un problème médical grave (p. ex., pneumonie, infection générale) et des signes et symptômes extrapyramidaux (SEP) non traités ou mal traités. Parmi les autres facteurs importants à considérer lors du diagnostic différentiel, citons le syndrome anticholinergique central, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute pathologie primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre 1) l'arrêt immédiat de la tétrabénazine ainsi que l'abandon des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant, 2) le traitement symptomatique intensif et la surveillance médicale et 3) le traitement de tous les problèmes médicaux concomitants graves pour lesquels il existe des traitements spécifiques. Il n'existe aucun consensus au sujet d'une pharmacothérapie spécifique du SMN.

Si le patient a besoin d'un traitement par la tétrabénazine suite à son rétablissement du SMN, il faut envisager avec prudence une réinstauration du traitement et amorcer une augmentation lente de la dose, le cas échéant. Étant donné que des cas de récurrence du SMN ont déjà été signalés, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

PRÉCAUTIONS

Troubles psychomoteurs

Les Comprimés de Tétrabénazine peuvent causer de la somnolence et une hypotension orthostatique. Jusqu'à ce qu'ils connaissent leur réponse au traitement par les Comprimés de Tétrabénazine, les patients doivent être informés qu'ils doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils s'engagent dans des tâches nécessitant leur vigilance, telles que conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.

Grossesse et allaitement

La tétrabénazine n'a pas exercé d'effets nets sur le développement embryofœtal lorsqu'elle a été administrée à des rates gravides, tout au long de la période d'organogenèse, à des doses orales allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (ou trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 100 mg/jour, en mg/m²). La tétrabénazine n'a pas non plus exercé d'effets nets sur le développement embryofœtal lorsqu'elle a été administrée à des lapines gravides, tout au long de l'organogenèse, à des doses orales allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (ou 12 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m²).

Lorsque la tétrabénazine a été administrée à des rates (aux doses de 5, de 15 et de 30 mg/kg/jour), du début de l'organogenèse jusqu'à la période de lactation, on a observé une augmentation de la mortalité

et de la mortalité postnatale des rejetons aux doses de 15 et de 30 mg/kg/jour, ainsi qu'une maturation retardée des petits à toutes les doses. La dose sans effet au chapitre de la mortinatalité et de la mortalité postnatale était de 0,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/ m².

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les Comprimés de Tétrabénazine ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus. Les données limitées indiquent que la tétrabénazine est excrétée dans le lait maternel, par conséquent, il faut éviter son utilisation chez les mères qui allaitent.

Intervalle QT

Les Comprimés de Tétrabénazine entraînent une légère prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc). De nombreux médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT/QTc semblent aussi augmenter le risque de torsades de pointe. En général, le risque de torsades de pointe augmente en fonction de l'ampleur de la prolongation de l'intervalle QT/QTc produite par le médicament. Lors d'un essai croisé, contrôlé par placebo et mené avec répartition aléatoire auprès d'adultes volontaires en bonne santé (n = 51), l'augmentation maximale de chaque intervalle QTc, appariée dans le temps et corrigée par rapport au placebo, a été de 7,7 msec (IC à 90 % : 5,0-10,4) après l'administration d'une seule dose orale de 50 mg de tétrabénazine, et de 12,5 msec (IC à 90 % : 9,7-15,3) après l'administration d'une dose de 400 mg de moxifloxacine. L'effet de la tétrabénazine sur l'intervalle QTc dans des conditions d'exposition maximale, notamment en présence d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude exhaustive sur l'intervalle QT.

L'administration des Comprimés de Tétrabénazine doit être évitée chez les patients exposés à un risque accru d'épisodes d'arythmie, tels que les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques, les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients atteints d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie et dans le cas d'une utilisation concomitante avec des médicaments prolongeant l'intervalle QT, notamment, mais sans s'y limiter, les médicaments antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, thioridazine, ziprasidone), les antibiotiques (p. ex., moxifloxacine), les antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide) et de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol).

Dysphagie

La dysphagie est un symptôme de la chorée de Huntington. Toutefois, les médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique ont été associés à un trouble de motilité de l'œsophage et à la dysphagie. Ce dernier symptôme peut être associé à une pneumonie d'aspiration. Un essai de 12 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu et la phase de prolongation ouverte de 48 semaines qui a suivi ont été menés chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington. Lors de ces essais, on a observé la dysphagie chez ≤ 3 % des patients traités par la tétrabénazine. Certains des cas de dysphagie étaient associés à une pneumonie d'aspiration. On ne sait pas si ces événements étaient liés au traitement. Les Comprimés de Tétrabénazine et les autres médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique doivent être administrés avec prudence aux patients qui présentent un risque de pneumonie d'aspiration.

Hyperprolactinémie

L'administration d'une seule dose de 12,5 mg de la tétrabénazine à des volontaires en bonne santé a multiplié par 4 ou 5 les concentrations sériques de prolactine, soit une augmentation statistiquement significative. Même si l'aménorrhée, la galactorrhée, la gynécomastie et l'impuissance peuvent être causées par des concentrations sériques élevées de prolactine, pour la plupart des patients, la signification clinique de ces concentrations élevées demeure inconnue.

Puisque les expériences réalisées sur des cultures de tissus montrent *in vitro* qu'environ le tiers des cancers du sein chez l'humain sont dépendants de la prolactine, la tétrabénazine ne doit être administrée

en présence d'un diagnostic de cancer du sein que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques possibles. Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration de la tétrabénazine en présence de tumeurs de l'hypophyse.

Liaison aux tissus contenant de la mélanine

Étant donné que la tétrabénazine ou ses métabolites se fixent aux tissus contenant de la mélanine, ils peuvent s'accumuler dans ces tissus au fil du temps. Il est donc possible que la tétrabénazine entraîne des effets toxiques dans ces tissus après une utilisation prolongée.

Acathisie, instabilité psychomotrice et agitation

Lors d'un essai de 12 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, l'acathisie a été observée chez 10 patients (19 %) traités par la tétrabénazine et aucun (0 %) des patients recevant le placebo.

Lors d'un essai ouvert de 80 semaines, l'acathisie a été observée chez 20 % des patients traités par la tétrabénazine. Cependant, aucun cas d'acathisie n'a été observé dans le cadre d'un essai ouvert de 48 semaines. L'état des patients traités par les Comprimés de Tétrabénazine doit être surveillé afin de déceler la présence d'acathisie. Les signes et symptômes d'instabilité psychomotrice et d'agitation doivent également être surveillés, car ceux-ci peuvent indiquer l'apparition d'une acathisie. Si un patient manifeste une acathisie, la dose des Comprimés de Tétrabénazine doit être réduite. Il peut toutefois s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement chez certains patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs du CYP2D6

Des études menées *in vitro* et *in vivo* indiquent que les métabolites de la tétrabénazine, α -DTBZ et β -DTBZ, sont des substrats du CYP2D6. L'effet de l'inhibition du CYP2D6 sur la pharmacocinétique de la tétrabénazine et de ses métabolites a été étudié chez 25 sujets en bonne santé qui ont reçu une seule dose de 50 mg de tétrabénazine administrée le jour avant et le jour après l'administration de 20 mg par jour de paroxétine, un puissant inhibiteur du CYP2D6, pendant 8 jours. On a noté pour l' α -HTBZ une augmentation de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 45 % et une augmentation de la surface sous la courbe (SSC_{0-∞}) d'environ 3,4 fois chez les sujets ayant reçu la paroxétine et la tétrabénazine, comparativement à ceux ayant reçu la tétrabénazine seule. Dans le cas de la β -HTBZ, la C_{max} et l'SSC_{0-∞} étaient accrues de 2,7 et de 9,6 fois respectivement, chez les sujets ayant reçu la paroxétine et la tétrabénazine, comparativement à la tétrabénazine seule. La demi-vie d'élimination de l' α -HTBZ et de la β -HTBZ était d'environ 14 heures en moyenne lorsque la tétrabénazine était administrée en association avec la paroxétine, comparativement à 7 heures et à 5 heures en moyenne pour l' α -HTBZ et la β -HTBZ, respectivement, lorsque la tétrabénazine était administrée seule. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'un inhibiteur du CYP2D6 (tel que la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine, la duloxétine, la terbinafine, l'amiodarone ou la sertraline) est ajouté au traitement d'un patient recevant déjà une dose stable de tétrabénazine; dans ce cas, on doit envisager une réduction de la dose de tétrabénazine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'effet des inhibiteurs du CYP2D6 modérés et faibles (tels que la duloxétine, la terbinafine, l'amiodarone ou la sertraline) sur la pharmacocinétique de la tétrabénazine n'a pas été évalué.

Lévodopa

La tétrabénazine exacerbe les symptômes parkinsoniens et, par conséquent, atténue l'effet de la lévodopa (voir MISES EN GARDE).

Antidépresseurs et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Une excitation centrale et possiblement une hypertension sont survenues lorsque la tétrabénazine a été ajoutée au traitement existant par la désipramine ou des IMAO.

On ne dispose pas de données sur l'innocuité et l'efficacité des antidépresseurs, notamment les IMAO, dans le traitement de la dépression induite par la tétrabénazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Agents neuroleptiques

Il existe un risque de manifestations graves dues à un déficit en dopamine, lorsque les Comprimés de Tétrabénazine sont administrés en concomitance avec des agents neuroleptiques (p. ex., halopéridol, chlorpromazine, métoclopramide, olanzapine, rispéridone, etc.). Le SMN a été observé dans des cas isolés (voir MISES EN GARDE, *Syndrome malin des neuroleptiques*).

Interaction avec l'alcool

Les patients doivent être informés que l'utilisation concomitante d'alcool ou d'autres médicaments sédatifs peut exercer des effets additifs et aggraver la sédation et la somnolence.

Réserpine

La réserpine se fixe de façon irréversible au VMAT2 et la durée de son effet est de plusieurs jours. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsqu'un patient recevant de la réserpine passe aux Comprimés de Tétrabénazine. Il faut attendre au moins 20 jours après l'arrêt de la réserpine avant d'amorcer le traitement par les Comprimés de Tétrabénazine. Les Comprimés de Tétrabénazine et la réserpine ne doivent pas être administrés en concomitance (voir CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments prolongeant l'intervalle QT

Il faut éviter d'utiliser les Comprimés de Tétrabénazine en association avec des médicaments prolongeant l'intervalle QT (voir PRÉCAUTIONS, *Intervalle QT*).

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh), les concentrations plasmatiques de tétrabénazine étaient similaires ou supérieures aux concentrations de l' α -HTBZ, ce qui reflète le métabolisme considérablement diminué de la tétrabénazine par rapport à celui de l' α -HTBZ. De plus, la C_{\max} de tétrabénazine s'est accrue de 7 à 190 fois comparativement aux concentrations maximales décelables chez des sujets ayant une fonction hépatique normale. Une augmentation des t_{\max} et des demi-vies d'élimination des métabolites α -HTBZ et β -HTBZ a été observée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'exposition à l' α -HTBZ et à la β -HTBZ chez les patients atteints d'insuffisance hépatique a été d'environ 30 à 39 % supérieure à celle notée chez les patients témoins appariés selon l'âge. Les effets de cette exposition accrue à la tétrabénazine et à ses métabolites actifs sur l'innocuité et l'efficacité sont inconnus. Il est donc impossible d'ajuster la dose de tétrabénazine dans les cas d'insuffisance hépatique afin d'assurer une administration sans danger. Par conséquent, la tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus souvent observés lors de l'utilisation de la tétrabénazine, par ordre décroissant de fréquence sont :

- Signes et symptômes de parkinsonisme
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Dépression
- Anxiété, nervosité
- Insomnie
- Instabilité psychomotrice, acathisie
- Écoulement de salive
- Irritabilité, agitation
- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques
- Confusion, désorientation
- Hypotension
- Étourdissements

Bien que la tétrabénazine ait été utilisée en contexte clinique depuis un certain nombre d'années, le nombre d'essais cliniques contrôlés portant sur ce médicament est limité.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, veuillez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Les signes et les symptômes de surdosage peuvent comprendre la transpiration et l'hypotension. Les signes suivants ont aussi été signalés : dystonie aiguë, crise oculogyre, nausées et vomissements, sédation, confusion, diarrhée, hallucinations, rougeurs et tremblements. Un surdosage des Comprimés de Tétrabénazine peut entraîner une augmentation de la survenue ou de la gravité des effets indésirables signalés aux doses thérapeutiques.

Prise en charge et traitement

Le rythme cardiaque et les signes vitaux du patient doivent être surveillés. Le traitement vise les symptômes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

La dose initiale doit être faible. L'ajustement posologique doit s'effectuer lentement selon la tolérance et la réponse au traitement de chaque patient.

Adultes

Chez la plupart des patients, la dose de départ recommandée est de 12,5 mg (la moitié d'un comprimé) deux ou trois fois par jour. Cette dose peut être augmentée de 12,5 mg par jour toutes les semaines jusqu'à l'atteinte de la dose maximale tolérée et efficace propre au patient, et elle peut être augmentée ou diminuée, par la suite, selon la tolérance du patient. Chez certains patients, une augmentation plus lente peut s'avérer plus appropriée (voir ci-après Populations particulières, *Métaboliseurs lents du CYP2D6* et *Personnes âgées et patients affaiblis*). Dans la plupart des cas, la dose maximale tolérée sera de 25 mg trois fois par jour. Dans de très rares cas, la dose de 200 mg a été atteinte (soit la dose maximale recommandée dans certaines publications).

Si aucune amélioration n'est notée en l'espace de sept jours à la dose maximale tolérée, il est peu probable que les Comprimés de Tétrabénazine aient un effet bénéfique pour le patient, que ce soit en augmentant la dose ou en prolongeant la durée du traitement.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'utilisation des Comprimés de Tétrabénazine chez les patients atteints d'une maladie hépatique est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, *Populations particulières*).

Métaboliseurs lents du CYP2D6

Même si les paramètres pharmacocinétiques de la tétrabénazine et de ses métabolites chez les sujets qui n'expriment pas l'enzyme du CYP2D6 métabolisant le médicament (métaboliseurs lents) n'ont pas été systématiquement évalués, il est probable que l'exposition à l' α -HTBZ et à la β -HTBZ serait accrue comparativement aux sujets qui expriment cette enzyme (métaboliseurs rapides), avec des augmentations de la $SSC0-\infty$ similaires à celles observées chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (approximativement 3,4 et 9,6 fois, respectivement; voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La prudence s'impose lors de l'administration du médicament.

Personnes âgées et patients affaiblis

Aucune étude clinique bien contrôlée n'a été menée chez les personnes âgées ou les patients affaiblis. L'expérience clinique laisse supposer qu'une dose initiale et une dose d'entretien réduites doivent être administrées. Les effets indésirables s'apparentant aux symptômes parkinsoniens sont relativement fréquents chez ces patients et peuvent limiter la dose.

Enfants

Aucune étude clinique bien contrôlée n'a été menée chez les enfants. L'expérience clinique limitée laisse supposer que le traitement doit être amorcé à une dose correspondant environ à la moitié de la dose chez l'adulte. L'ajustement posologique doit s'effectuer lentement et graduellement selon la tolérance et la réponse de chaque patient.

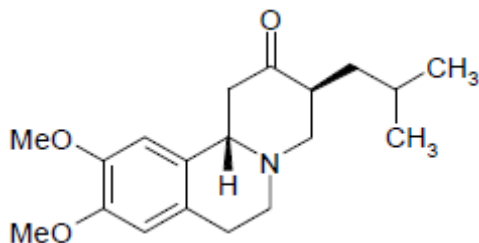
II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Tétrabénazine

Nom chimique : 3-isobutyl-9,10-diméthoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydropyrido[2,1-a]isochinoline-2-one

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{27}NO_3$

Masse moléculaire : 317,43g/mol

Description : Poudre blanche ou de couleur jaune vif

Composition : Chaque comprimé renferme 25 mg de tétrabénazine, de l'amidon de maïs, du lactose monohydraté, du talc, du stéarate de magnésium et de l'oxyde de fer jaune.

Stabilité et conservation

Recommandations : Les Comprimés de Tétrabénazine doivent être conservés dans un contenant hermétique. Conserver entre 15 et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière. Les comprimés doivent être conservés dans leur contenant d'origine. Bien refermer la fiole.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Les Comprimés de Tétrabénazine sont jaunes, ronds et plats, avec une ligne sécable sur un côté. Fiole de 112 comprimés. La fiole contient un sachet dessiccatif.

REMARQUE : Cette monographie de produit ne fournit pas de renseignements sur la toxicologie.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité :

Une étude croisée de bioéquivalence à dose unique, à répartition aléatoire, à double insu, en deux périodes, en deux traitements, en deux séquences, a été menée pour comparer les Comprimés de Tétrabénazine de 25 mg (SteriMax Inc., Canada) avec les comprimés de 25 mg de Nitoman® (Valeant Canada LP / Valeant Canada S.E.C., Canada), auprès de volontaires de sexe masculin en bonne santé à jeun. Un résumé de la biodisponibilité est présenté dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Tétrabénazine (1 x 25 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométriques Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Comprimés de Tétrabénazine*	Comprimés de Nitoman®†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng·h/L)	327,89 670,22 (199,1)	347,22 718,64 (206,3)	94,82	86,34 – 104,14
ASC _I ^α (ng·h/L)	461,59 862,75 (181,6)	476,89 918,27 (192,8)	96,79	88,37 – 106,02
C _{max} (ng/L)	175,18 298,77 (154,3)	172,32 325,02 (183,3)	102,07	90,81 – 114,73
T _{max} [§] (h)	0,67 (0,33 - 1,67)	0,67 (0,33 - 2,50)		
T _{1/2} ^ε (h)	2,90 (126,3)	3,29 (124,6)		

* Comprimés de Tétrabénazine, 25 mg (Sterimax)

† Nitoman (Valeant Canada LP/ Valeant Canada S.E.C., Canada), acheté au Canada

^α ASC_I rapporté pour N=32

[§] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

^ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

RÉFÉRENCES

1. Asher, SW, Aminoff, MJ. Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology* 1981; 31:1051-4.
2. Jankovic, J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double-blind crossover study. *Ann Neurol* 1982; 11(1):41-7.
3. Mikkelsen, BO. Tolerance of tetrabenazine during long-term treatment. *Acta Neurol Scand* 1983; 68:57-60.
4. Roberts, MS *et coll.* The pharmacokinetics of tetrabenazine and its hydroxy metabolite in patients treated for involuntary movement disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29:703-8.
5. Mehvar, R *et coll.* Pharmacokinetics of tetrabenazine and its major metabolite in man and rat. Bioavailability and dose dependency studies. *Drug Metab Dispos* 1987; 5(2):250-5.
6. Jankovic, J, Orman, J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics and other dyskinesias. *Neurology* 1988; 38(3):391-4.
7. Bressman SB, Greene PE. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Clin Neuropharmacology* 1990; 8(1):51-75.
8. Mateo D, Munoz-Blanco JL, Gimenez-Roldan S. Neuroleptic Malignant syndrome related to tetrabenazine introduction and haloperidol discontinuation in Huntington's disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(1):63-8.
9. NITOMAN[®], monographie du produit (Pfizer Canada inc.). Valeant Canada LP/Valeant Canada S.E.C, Montréal, Québec, Canada, Numéro de contrôle : 145559; Date de révision : le 21 mars 2011.

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Comprimés de Tétrabénazine à 25 mg

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une «monographie de produit» et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé du produit et ne fournit pas des renseignements complets au sujet des Comprimés de Tétrabénazine. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre ce médicament, même si vous l'avez déjà pris. Conservez ces renseignements à proximité du médicament au cas où vous auriez besoin de les relire.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Les Comprimés de Tétrabénazine vous ont été prescrits par votre médecin pour traiter vos symptômes de trouble du mouvement caractérisé par des mouvements saccadés, irréguliers et incontrôlables, comme ceux observés dans la chorée de Huntington, l'hémiballisme, la chorée sénile, les tics, le syndrome de Gilles de la Tourette et la dyskinésie tardive.

Comment ce médicament agit-il ?

Les Comprimés de Tétrabénazine appartiennent à la classe de médicaments appelée agents de déplétion des monoamines. Les Comprimés de Tétrabénazine semblent modifier le stockage de certaines substances chimiques dans le cerveau, telle la dopamine qui est associée aux troubles du mouvement.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

Ne prenez pas les Comprimés de Tétrabénazine si :

- Vous êtes allergique à la tétrabénazine;
- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients non médicinaux énumérés ci-après;
- Vous présentez des symptômes de dépression (p. ex., tristesse, crises de larmes, sentiment de dévalorisation, etc. – voir le tableau des Effets secondaires à la page 15);
- Vous avez déjà souffert de dépression, ou recevez actuellement un traitement contre la dépression, à moins que le traitement soit surveillé par un psychiatre expérimenté dans le traitement de votre affection et l'utilisation des Comprimés de Tétrabénazine;
- Vous prenez ou vous avez pris récemment des antidépresseurs de type inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), tels que le sulfate de phénelzine ou le moclobémide;

- Vous prenez ou vous avez pris récemment de la réserpine, un médicament utilisé pour le traitement de l'hypertension;
- Vous avez une maladie du foie.

Ingrédient médicinaux :

Tétrabénazine

Ingrédients non médicinaux importants :

Amidon de maïs, lactose monohydraté, talc, stéarate de magnésium et oxyde de fer.

Formes posologiques :

Comprimés de 25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les Comprimés de Tétrabénazine si :

- Vous vivez un épisode de dépression ou vous avez des pensées suicidaires;
- Vous prenez d'autres médicaments vendus avec ou sans ordonnance, ou vous prévoyez en prendre pendant votre traitement;
- Vous avez des problèmes de foie;
- Vous avez une maladie cardiaque, y compris un rythme cardiaque irrégulier;
- Vous avez, ou vous avez déjà eu, un cancer du sein;
- Vous avez, ou vous avez déjà eu, des tumeurs de l'hypophyse;
- Vous souffrez de la maladie de Parkinson;
- Vous buvez de l'alcool. Il est souhaitable de ne pas boire d'alcool pendant votre traitement par les Comprimés de Tétrabénazine;
- Vous êtes enceinte, ou vous envisagez une grossesse, ou vous allaitez.

Dépression

Les Comprimés de Tétrabénazine peuvent entraîner une dépression chez certains patients. Vous et vos proches devez surveiller l'apparition des symptômes de dépression (voir le tableau des Effets secondaires graves ci-après). En cas de symptômes, consultez immédiatement votre médecin.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines :

Les Comprimés de Tétrabénazine peuvent causer de la somnolence et diminuer la tension artérielle. Vous devez donc éviter de conduire un véhicule, de manipuler des machines ou d'exécuter des tâches dangereuses jusqu'à ce que votre réponse aux Comprimés de Tétrabénazine soit connue.

Difficulté à avaler

Les Comprimés de Tétrabénazine peuvent augmenter le risque d'éprouver des difficultés à avaler. Dans ce cas, veuillez communiquer avec votre médecin.

Rythme cardiaque irrégulier

Les Comprimés de Tétrabénazine peuvent changer l'activité électrique de votre cœur. Bien que ces changements puissent être minimes, ils peuvent augmenter le risque d'arythmies (battements cardiaques irréguliers), surtout si les Comprimés de Tétrabénazine sont utilisés en association avec d'autres médicaments qui exercent le même effet, ou si vous avez déjà une maladie cardiaque. Si vous ressentez un changement de votre rythme cardiaque, des étourdissements ou si vous avez envie de perdre connaissance, consultez immédiatement un médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez informer votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris d'autres médicaments récemment (médicaments sur ordonnance, médicaments en vente libre et produits de santé naturels), en particulier les médicaments suivants :

- des antidépresseurs de type inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) : le sulfate de phénelzine ou le moclobémide;
- les antidépresseurs : la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine, la duloxétine ou la sertraline;
- des antipsychotiques : la thioridazine ou la chlorpromazine;
- des médicaments pour traiter la maladie de Parkinson : la lévodopa, l'amantadine ou l'orphanadrine;
- des médicaments neuroleptiques : l'halopéridol, la chlorpromazine ou le métoclopramide;
- la réserpine.

Vous devez consulter votre médecin avant de commencer à prendre un nouveau médicament ou avant d'arrêter ou de modifier un médicament que vous prenez pendant votre traitement par les Comprimés de Tétrabénazine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comment prendre les Comprimés de Tétrabénazine :

Adultes

Prenez les Comprimés de Tétrabénazine exactement selon l'ordonnance du médecin.

- Une dose initiale de 12,5 mg, deux ou trois fois par jour, est recommandée. Pour obtenir une dose de 12,5 mg, le comprimé sécable de 25 mg doit être fractionné avec un coupe-comprimé.
- Cette dose peut être augmentée de 12,5 mg par jour toutes les semaines jusqu'à ce que la dose maximale tolérée et efficace soit atteinte.
- Dans la plupart des cas, la dose maximale tolérée sera de 25 mg trois fois par jour. Dans certains cas, des doses plus élevées peuvent être prescrites.
- Vous devez consulter votre médecin avant de décider par vous-même d'arrêter de prendre votre médicament. Si

vous manquez une dose et qu'il est presque l'heure de la dose suivante, prenez seulement la dose suivante et *ne prenez pas* deux doses à la fois. Si vous oubliez de prendre votre médicament pendant plusieurs jours, veuillez communiquer avec votre médecin avant de reprendre le traitement, car il est possible que vous deviez recommencer à une dose plus faible.

Personnes âgées et patients affaiblis

- Une dose initiale et une dose d'entretien réduites doivent être utilisées. Votre médecin déterminera la dose appropriée.

Enfants

- Votre médecin déterminera la meilleure dose.

Remarque : Ce médicament a été prescrit à votre usage seul. Ne donnez pas ce médicament à autrui, car il y a risque d'effets indésirables potentiellement graves.

Surdose :

Les signes et symptômes de surdosage peuvent inclure la somnolence, la transpiration, l'hypotension et une sensation de froid.

En case de surdosage, veuillez communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, les services d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MARCHÉ À SUIVRE

À l'instar de tous les médicaments, les Comprimés de Tétrabénazine peuvent entraîner certains effets secondaires. Il est possible que vous n'en manifestiez aucun. Toutefois, certains effets peuvent être graves et d'autres peuvent être dépendants de la dose prise. Consultez votre médecin si vous manifestez les effets secondaires énumérés ci-dessous, ou si vous en éprouvez d'autres, car il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose des Comprimés de Tétrabénazine.

Voici les effets secondaires les plus fréquents associés aux Comprimés de Tétrabénazine :

- Signes et symptômes de parkinsonisme, tels que tremblements, difficulté à amorcer ou à maîtriser un mouvement, raideur corporelle, diminution des expressions faciales, difficulté à maintenir l'équilibre, troubles d'élocution, etc.
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Dépression
- Anxiété, nervosité
- Insomnie
- Instabilité psychomotrice, incapacité à s'asseoir ou à rester debout
- Écoulement de salive
- Irritabilité, agitation

- Nausées, vomissements, douleurs à l'estomac
- Confusion, désorientation
- Hypotension
- Étourdissements

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et cherchez immédiatement une assistance médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Dépression (les symptômes peuvent inclure tristesse, crises de larmes, sommeil beaucoup plus long ou plus court que d'habitude, variations du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'inutilité ou de désespoir, retrait des activités sociales, des réunions de famille, des activités avec les amis, perte de libido et idées de mort ou de suicide)		✓	
Fréquent	Parkinsonisme (les symptômes peuvent inclure tremblements, difficulté à amorcer ou à maîtriser un mouvement, raideur corporelle, diminution des expressions faciales, difficulté à maintenir l'équilibre, troubles d'élocution)		✓	
Fréquent	Acathisie (sentiment d'agitation et incapacité à s'asseoir ou à rester debout)	✓		
Fréquent	Difficulté à avaler (une toux accrue peut être le premier signe d'une difficulté à avaler)		✓	
Fréquence inconnue	Réactions allergiques (peau rouge et bosselée, éruption cutanée, urticaire, enflure et difficulté à respirer)			✓*

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et cherchez immédiatement une assistance médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	État de confusion, état de conscience réduit, forte fièvre, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, transpiration abondante ou rigidité musculaire marquée			✓*
Fréquence inconnue	Symptômes associés à des troubles du rythme cardiaque : étourdissements, palpitations (sensation de battements rapides, saccadés ou irréguliers), évanouissements ou convulsions			✓*

* Si vous pensez avoir ces effets secondaires, arrêtez de prendre ce médicament.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise des Comprimés de Tétrabénazine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez le médicament hors de la portée des enfants.
- Conservez les Comprimés de Tétrabénazine à température ambiante entre 15 et 30 °C.
- Veillez à ce que le contenant reste bien fermé.
- Si votre médecin vous dit d'arrêter de prendre les Comprimés de Tétrabénazine, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau la notice d'accompagnement du produit. Ne la jetez pas tant que vous n'aurez pas terminé votre traitement.

On peut trouver le présent document ainsi que la version intégrale de la monographie du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur du produit :

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

1-800-881-3550

Feuillet préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 8 février 2016