

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****ADVERTENCIA: DEPRESIÓN E IDEACIÓN SUICIDA EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

**AUSTEDO puede aumentar el riesgo de depresión y pensamientos y comportamiento suicida en pacientes con enfermedad de Huntington. Cualquiera que considere el uso de AUSTEDO debe balancear los riesgos de depresión e ideación suicida con la necesidad clínica de tratamiento de corea. Monitorear a los pacientes de cerca por el surgimiento de o empeoramiento de depresión, ideación suicida, o cambios de comportamiento inusuales. Debe informarse a los pacientes, sus cuidadores, y familias del riesgo de depresión e ideación suicida y deben ser instruidos de reportar preocupaciones de comportamiento inmediatamente al médico tratante.**

**Debe tenerse precaución especial al tratar pacientes con historial de depresión o con ideas o intentos suicidas anteriores, los que se ven aumentados en frecuencia en la enfermedad de Huntington. AUSTEDO está contraindicado en pacientes con tendencias suicidas, y en pacientes con depresión no tratada o tratada inadecuadamente [ver *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].**

## 1 INDICACIONES Y USO

AUSTEDO® está indicado en adultos para el tratamiento de:

- Corea asociada con enfermedad de Huntington [ver *Estudios Clínicos (14.1)*]

## 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Información de dosificación

La dosis de AUSTEDO se determina individualmente para cada paciente basado en la reducción de corea y la tolerabilidad. Cuando se prescriba por primera vez a pacientes que no estén cambiándose desde tetrabenazina (un inhibidor VMAT2 relacionado), la dosis inicial recomendada de AUSTEDO es 6 mg administrado oralmente una vez al día para pacientes con enfermedad de Huntington.

- La dosis de AUSTEDO pueden aumentarse semanalmente en intervalos de aumento de 6 mg por día a una dosis máxima recomendada de 48 mg.
- Administre dosis totales diarias de 12 mg o más en dos dosis divididas.
- Administre AUSTEDO con alimentos [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].
- Trague AUSTEDO completo. No mastique, triture o rompa los comprimidos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

## 2.2 Cambiando a los pacientes de Tetrabenazina a AUSTEDO

Discontinúe tetrabenazina e inicie con AUSTEDO al día siguiente. El régimen de dosis inicial de AUSTEDO en pacientes que se cambian de tetrabenazina a AUSTEDO se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1: Régimen de Dosis Inicial Recomendada cuando se Cambia de Tetrabenazina a AUSTEDO**

Dosis diaria de tetrabenazina actual	Régimen inicial de AUSTEDO
12,5 mg	6 mg una vez al día
25 mg	6 mg dos veces al día
37,5 mg	9 mg dos veces al día
50 mg	12 mg dos veces al día
62,5 mg	15 mg dos veces al día
75 mg	18 mg dos veces al día
87,5 mg	21 mg dos veces al día
100 mg	24 mg dos veces al día

Después de que los pacientes son cambiados a AUSTEDO, la dosis puede ser ajustada en intervalos semanales [ver *Dosis y Administración (2.1)*].

## 2.3 Ajuste de Dosis con Inhibidores CYP2D6 Fuertes

En pacientes que reciban inhibidores CYP2D6 fuertes (e.g., quinidina, antidepresivos tales como fluoxetina, y bupropión), la dosis diaria total de AUSTEDO no debe exceder los 36 mg (dosis única máxima de 18 mg) [ver *Interacciones Farmacológicas (7.1)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

## 2.4 Ajuste de Dosis en Metabolizadores Lentos de CYP2D6

En pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6, la dosis total diaria de AUSTEDO no debe exceder los 36 mg (dosis única máxima de 18 mg) [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.7)*].

## 2.5 Descontinuación e Interrupción del Tratamiento

El tratamiento con AUSTEDO puede discontinuarse sin reducciones de la dosis. Luego de la interrupción del tratamiento por más de una semana, la terapia con AUSTEDO debe ser vuelta a titular cuando se retome. Para interrupciones del tratamiento de menos de una semana, el tratamiento puede ser retomado a la dosis previa de mantenimiento sin titulación.

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

Los comprimidos de AUSTEDO están disponibles en las siguientes potencias:

- Los comprimidos de 6 mg son redondos, recubiertos de color púrpura, con “SD” sobre “6” impreso en tinta negra por un lado.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

- Los comprimidos de 9 mg son redondas, recubiertos de color azul, con “SD” sobre “9” impreso en tinta negra en un lado.
- Los comprimidos de 12 mg son redondas, recubiertos de color beige, con “SD” sobre “12” impreso en tinta negra en un lado.

### 4 CONTRAINDICACIONES

AUSTEDO está contraindicado en pacientes:

- Con enfermedad de Huntington que tienen tendencias suicidas, o tienen depresión no tratada o tratada inadecuadamente [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Con disfunción hepática [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.6), Farmacología Clínica (12.3)].
- Estén tomando reserpina. Deben pasar al menos 20 días después de detener el uso de reserpina antes de iniciar con AUSTEDO [ver Interacciones Farmacológicas (7.2)].
- Estén tomando inhibidores de monoamina oxidasa (IMAOs). AUSTEDO no debe ser usado en combinación con un IMAO, o dentro de los 14 días de discontinuar la terapia con un IMAO [ver Interacciones Farmacológicas (7.3)].
- Estén tomando tetrabenazina o valbenazina [ver Interacciones Farmacológicas (7.6)].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Depresión e ideación suicida en Pacientes con Enfermedad de Huntington

Los pacientes con enfermedad de Huntington están en un riesgo aumentado de depresión e ideación o conductas suicidas (Suicidalidad). AUSTEDO podría aumentar el riesgo de ideación suicida en pacientes con enfermedad de Huntington.

En un ensayo de 12 semanas, a doble ciego, controlado con placebo, el 2% de los pacientes tratados con AUSTEDO declararon ideación suicida, en comparación con ningún paciente en placebo; no se reportó ningún intento suicida, y ningún suicidio. Se reportó depresión en un 4% de los pacientes tratados con AUSTEDO.

Al considerar el uso de AUSTEDO, debe sopesarse el riesgo de ideación suicida contra la necesidad de tratamiento de la corea. Todos los pacientes tratados con AUSTEDO deben ser observados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión o ideación suicida. Si la depresión o ideación suicida no se resuelve, considere discontinuar el tratamiento con AUSTEDO.

Debe informarse a los pacientes, sus cuidadores y familias de los riesgos de depresión, empeoramiento de la depresión, y la ideación suicida asociada con AUSTEDO, y debe instruírseles que reporten comportamientos de preocupación rápidamente al médico tratante. Los pacientes con enfermedad de Huntington que expresen ideación suicida deben ser evaluados inmediatamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

## 5.2 Empeoramiento Clínico y Eventos Adversos en Pacientes con Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un desorden progresivo caracterizado por cambios en el ánimo, cognición, corea, rigidez y capacidad funcional en el tiempo. Los inhibidores VMAT2, incluyendo AUSTEDO, pueden causar un empeoramiento en el ánimo, cognición, rigidez, y capacidad funcional.

Los prescriptores deben reevaluar periódicamente la necesidad de AUSTEDO en sus pacientes evaluando el efecto en corea y posibles efectos adversos, incluyendo sedación / somnolencia, depresión **e ideación suicida**, Parkinsonismo, acatisia, inquietud, y disminución cognitiva. Puede ser difícil distinguir entre reacciones adversas y progresión de la enfermedad subyacente; una disminución de dosis o detención del fármaco puede ayudar al clínico a distinguir entre las dos posibilidades. En algunos pacientes, la misma corea subyacente puede mejorar en el tiempo, disminuyendo la necesidad de AUSTEDO.

## 5.3 Prolongación QTc

AUSTEDO puede prolongar el intervalo QT, pero el grado de prolongación de QT no es clínicamente significativo cuando AUSTEDO es administrado dentro del rango de dosis recomendado [*ver Farmacología Clínica (12.2)*].

Debe evitarse AUSTEDO en pacientes con síndrome de QT largo congénito y en pacientes con historial de arritmias cardíacas. Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de la ocurrencia de torsade de pointes y / o muerte súbita en asociación con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluyendo (1) bradicardia; (2) hipopotasemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

## 5.4 Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales, a veces denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en asociación con fármacos que reducen la transmisión dopaminérgica. Aunque el SNM no ha sido observado en pacientes que reciben AUSTEDO, se ha observado en pacientes que reciben tetrabenazina (un inhibidor VMAT2 estrechamente relacionado). Debe alertarse a los clínicos de estos signos y síntomas asociados con SNM. Las manifestaciones clínicas de SNM son hipertermia, rigidez muscular, condición mental alterada, y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca) signos adicionales pueden incluir creatinina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria, rabdomiólisis, e insuficiencia renal aguda. El diagnóstico de SNM puede ser complicado; otras enfermedades médicas graves (ej., neumonía, infección sistémica) y trastornos extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente pueden presentarse con signos y síntomas similares. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre farmacológica, y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del SNM debe incluir (1) discontinuación inmediata de AUSTEDO; (2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y (3) tratamiento de cualquier problema médico concomitante grave para el cual hay tratamientos específicos disponibles. No hay acuerdo general sobre regímenes de tratamiento farmacológico específico para el SNM.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

Se ha reportado recurrencia de SNM al retomar la terapia farmacológica. Si se requiere del tratamiento con AUSTEDO después de recuperarse del SNM, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de recurrencia.

### **5.5 Acatisia, Agitación, e Inquietud**

AUSTEDO puede aumentar el riesgo de acatisia, agitación e inquietud en pacientes con enfermedad de Huntington.

En un ensayo de 12 semanas, a doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Huntington, un 4% de los pacientes tratados con AUSTEDO reportó acatisia, agitación, o inquietud, en comparación con el 2% de los pacientes con placebo.

Los pacientes que reciben AUSTEDO deben ser monitoreados por signos y síntomas de inquietud, y agitación, ya que pueden ser indicativos del desarrollo de acatisia durante el tratamiento con AUSTEDO. Si un paciente desarrolla acatisia durante el tratamiento con AUSTEDO la dosis debe reducirse; algunos pacientes pueden requerir la discontinuación de la terapia.

### **5.6 Parkinsonismo**

AUSTEDO puede causar Parkinsonismo en pacientes con enfermedad de Huntington. También se ha observado Parkinsonismo con otros inhibidores VMAT2.

Debido a que se puede desarrollar rigidez como parte del proceso subyacente de la enfermedad de Huntington, puede ser difícil distinguir entre el Parkinsonismo inducido por el fármaco y la progresión de la enfermedad de Huntington subyacente. El Parkinsonismo inducido por fármacos tiene el potencial de causar más discapacidad funcional que la corea no tratada para algunos pacientes con enfermedad de Huntington.

Si un paciente desarrolla Parkinsonismo durante el tratamiento con AUSTEDO, debe reducirse la dosis de AUSTEDO; algunos pacientes pueden requerir discontinuar la terapia.

### **5.7 Sedación y Somnolencia**

La sedación es una reacción adversa que limita la dosis de AUSTEDO. En un ensayo de 12 semanas, a doble ciego, controlado con placebo que examinó pacientes con enfermedad de Huntington, 11% de los pacientes tratados con AUSTEDO reportó somnolencia en comparación con el 4% de pacientes en placebo y 9% de los pacientes tratados con AUSTEDO reportó fatiga en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes no deben realizar actividades que requieran de alerta mental para mantener la seguridad de ellos mismos u otros, tales como conducir un vehículo u operar maquinaria peligrosa hasta que estén en una dosis de mantención de AUSTEDO y sepan cómo los afecta el fármaco.

### **5.8 Hiperprolactinemia**

Los niveles de prolactina en suero no fueron evaluados en el programa de desarrollo de AUSTEDO. Tetrabenazina, un inhibidor VMAT2 estrechamente relacionado, eleva las concentraciones séricas de prolactina en humanos. Luego de la administración de 25 mg de tetrabenazina a voluntarios sanos, los

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

niveles máximos de prolactina en plasma aumentaron 4 a 5 veces (N.T.: *cuadruplicaron o quintuplicaron*).

Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama son dependientes de prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si AUSTEDO se considera para una paciente detectada con cáncer de mama anteriormente. Aunque la amenorrea, galactorrea, ginecomastia e impotencia pueden ser causados por concentraciones altas de prolactina en suero, la importancia clínica de concentraciones elevadas de prolactina en suero para la mayor parte de los pacientes es desconocida.

El aumento crónico de los niveles de prolactina (aunque no fueron evaluados en los programas de desarrollo de AUSTEDO o tetrabenazina) ha sido asociado con bajos niveles de estrógenos y riesgo aumentado de osteoporosis. Si hay una sospecha clínica de hiperprolactemia, deben hacerse pruebas de laboratorio apropiadas y debe tomarse en consideración la discontinuación de AUSTEDO.

### 5.9 Unión a Tejidos que Contienen Melanina

Debido a que la deutetrabenazina o sus metabolitos se unen a tejidos que contienen melanina, se podrían acumular en esos tejidos con el tiempo. Esto plantea la posibilidad de que AUSTEDO pueda causar toxicidad en estos tejidos después de un uso prolongado. No se han hecho exámenes oftalmológicos ni microscópicos del ojo en estudios de toxicidad crónica en una especie pigmentada como por ejemplo perros.

El control oftalmológico en humanos fue inadecuado para excluir la posibilidad de que se produzcan lesiones tras una exposición prolongada. La relevancia clínica de la unión de deutetrabenazina a tejidos que contienen melanina es desconocida. Aunque no hay recomendaciones específicas de monitoreo oftalmológico periódico, los prescriptores deben estar conscientes de la posibilidad de efectos oftalmológicos a largo plazo [*ver Farmacología Clínica (12.2)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas severas se discuten en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Depresión e **ideación suicida** en Pacientes con enfermedad de Huntington [*ver Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Prolongación del QTc [*ver Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) [*ver Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Acatisia, Agitación e Inquietud [*ver Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Parkinsonismo [*ver Advertencias y Precauciones (5.6)*]
- Sedación y Somnolencia [*ver Advertencias y Precauciones (5.7)*]
- Hiperprolactemia [*ver Advertencias y Precauciones (5.8)*]
- Unión a Tejidos que Contienen Melanina [*ver Advertencias y Precauciones (5.9)*]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

## 6.1 Experiencia de Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas de ensayos clínicos de otros fármacos y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica.

### Pacientes con Enfermedad de Huntington

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, de 12 semanas, controlado con placebo en pacientes con corea asociada a enfermedad de Huntington. Un total de 45 pacientes recibieron AUSTEDO y 45 pacientes recibieron placebo. Los pacientes estaban en el rango de edad entre 23 y 74 años (mediana 54 años); 56% eran hombres y el 92% era Caucásico. Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en más del 8% de los pacientes tratados con AUSTEDO fueron somnolencia, diarrea, boca seca y fatiga. Las reacciones adversas que ocurrieron en un 4% o más de los pacientes tratados con AUSTEDO, y con una incidencia mayor que en los pacientes con placebo se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reacciones Adversas en Pacientes con Enfermedad de Huntington (Estudio 1) Experimentadas por al Menos 4% de los Pacientes con AUSTEDO y con una Mayor Incidencia que en Placebo**

Reacción Adversa	AUSTEDO (N = 45) %	Placebo (N = 45) %
Somnolencia	11	4
Diarrea	9	0
Boca seca	9	7
Fatiga	9	4
Infección de tracto urinario	7	2
Insomnio	7	4
Ansiedad	4	2
Constipación	4	2
Contusión	4	2

Una o más reacciones adversas dieron lugar a una reducción de la dosis del medicamento en estudio en el 7% de los pacientes en el Estudio 1. La reacción adversa más común, que dio lugar a una reducción de la dosis en pacientes que recibieron AUSTEDO fue el mareo (4%).

La agitación llevó a la discontinuación en el 2% de los pacientes tratados con AUSTEDO en el estudio 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Inhibidores CYP2D6 fuertes

Puede que sea necesaria una reducción de AUSTEDO cuando se agregue un inhibidor fuerte de CYP2D6 en pacientes que mantienen una dosis estable de AUSTEDO. El uso concomitante de inhibidores CYP2D6 fuertes (ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina, bupropión) ha demostrado aumentar la exposición sistémica a los metabolitos dihidro activos de deutetrabenazina en aproximadamente 3 veces. La dosis diaria de AUSTEDO no debe exceder 36 mg por día, y la dosis máxima única de AUSTEDO no debe exceder 18 mg en pacientes que tomen inhibidores CYP2D6 fuertes [ver *Dosis y Administración* (2.3) y *Farmacología Clínica* (12.3)].

### 7.2 Reserpina

La reserpina se une irreversiblemente a VMAT2 y la duración de su efecto es de varios días. Los prescriptores deben esperar a que reaparezca el corea o discinesia antes de administrar AUSTEDO para ayudar a reducir el riesgo de sobredosificación y un agotamiento importante de serotonina y norepinefrina en el sistema nervioso central. Deben transcurrir al menos 20 días después de detener la reserpina antes de iniciar con AUSTEDO. AUSTEDO y reserpina no deben ser usados concomitantemente [ver *Contraindicaciones* (4)].

### 7.3 Inhibidores de Monoamina Oxidasa (IMAOs)

AUSTEDO está contraindicado en pacientes que tomen IMAOs. AUSTEDO no debe usarse en combinación con algún IMAO o dentro de 14 días desde discontinuar la terapia con un IMAO [ver *Contraindicaciones* (4)].

### 7.4 Fármacos Neurolépticos

El riesgo de Parkinsonismo, SNM, y Acatisia puede verse aumentado con el uso concomitante de AUSTEDO y antagonistas de dopamina o antipsicóticos.

### 7.5 Alcohol u Otras Drogas Sedativas

El uso concomitante de alcohol y otras drogas sedativas puede tener efectos aditivos y empeorar la Sedación y Somnolencia [ver *Advertencias y Precauciones* (5.7)].

### 7.6 Tetrabenazina o Valbenazina Concomitante

AUSTEDO está contraindicado en pacientes que actualmente están tomando tetrabenazina o valbenazina. AUSTEDO puede iniciarse al día siguiente de la discontinuación de tetrabenazina [ver *Dosis y Administración* (2.2)].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg*Resumen del Riesgo*

No hay información adecuada sobre el riesgo en el desarrollo con el uso de AUSTEDO en mujeres embarazadas. La administración de deutetrabenazina a ratas durante la organogénesis no produjo ningún efecto adverso claro sobre el desarrollo embriofetal. Sin embargo, la administración de tetrabenazina a ratas a lo largo del embarazo y lactancia resultó en un aumento en los mortinatos y mortalidad de crías posparto [ver Datos].

En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 – 4% y 15 – 20% respectivamente. El riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población señalada es desconocido.

*Datos**Datos en animales*

La administración oral de deutetrabenazina (5, 10 o 30 mg / kg / día) a ratas preñadas durante la organogénesis no tuvo efectos claros en el desarrollo embriofetal. La dosis más alta probada fue 6 veces la dosis humana máxima recomendada de 48 mg / día en base a la superficie de área corporal (mg / m<sup>2</sup>).

Los efectos de deutetrabenazina cuando son administrados durante la organogénesis a conejos o durante el embarazo y lactancia a ratas no ha sido evaluada.

La tetrabenazina no tuvo efectos en el desarrollo embriofetal cuando se administró a conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales de hasta 60 mg / kg / día. Cuando se administró la tetrabenazina a ratas hembra (dosis de 5, 15, y 30 mg / kg / día) desde el inicio de la organogénesis hasta el período de lactancia, se observó un aumento en los mortinatos y de la mortalidad posnatal de las crías a dosis de 15 y 30 mg / kg / día, y un retraso en la maduración de las crías con todas las dosis.

**8.2 Lactancia***Resumen del Riesgo*

No hay información sobre la presencia de deutetrabenazina o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en los infantes amamantados, o los efectos del fármaco en la producción de leche.

Debe considerarse los beneficios en el desarrollo y para la salud del amamantamiento junto con la necesidad clínica materna de AUSTEDO y cualquier potencial efecto adverso en el infante amamantado por parte de AUSTEDO o por la condición materna subyacente.

**8.4 Uso Pediátrico***Síndrome de Tourette*

No se ha establecido la seguridad y efectividad de AUSTEDO en pacientes pediátricos para el tratamiento del Síndrome de Tourette.

No se demostró eficacia en dos estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo en pacientes pediátricos entre los 6 a 16 años con síndrome de Tourette. Un estudio evaluó dosis fijas de

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

deutetrabenazina en 8 semanas (NCT03571256); el otro evaluó dosis flexibles de deutetrabenazina en 12 semanas (NCT03452943). Los estudios incluyeron un total de 274 pacientes pediátricos que recibieron al menos una dosis de deutetrabenazina o placebo. El punto final primario de eficacia en ambos estudios fue el cambio desde la línea base hasta el final del tratamiento en el Yale Global Tic Severity Scale Total Tic Score (YGTSS-TTS). El efecto del tratamiento estimado de deutetrabenazina en el YGTSS-TTS no fue significativamente diferente de placebo desde el punto de vista estadístico en cualquiera de los estudios. La diferencia de medias por mínimos cuadrados restada del placebo en YGTSS-TTS desde la línea base hasta el final del tratamiento fue de -0.7 (95% CI: -4.1, 2.8) en el estudio de dosis flexible, y -0.8 (95% CI: -3.9, 2.3) para el análisis principal en el estudio de dosis fija.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en frecuencias de al menos 5% de los pacientes pediátricos tratados con AUSTEDO y con una mayor incidencia que en pacientes pediátricos recibiendo placebo (AUSTEDO vs placebo): dolor de cabeza (incluye: migraña, migraña con aura, y dolor de cabeza; 13% vs 9%), Somnolencia (incluye: sedación, hipersomnolia, y somnolencia; 11% vs 2%), Fatiga (8% vs 3%), aumento del apetito (5% vs <1%).

### *Corea asociada con enfermedad de Huntington y Discinesia Tardía*

La seguridad y eficacia de AUSTEDO no han sido establecidas en pacientes pediátricos para el tratamiento de corea asociada con Enfermedad de Huntington o para el tratamiento de discinesia tardía.

### Información de Toxicidad Animal Juvenil

La deutetrabenazina administrada oralmente a ratas juveniles desde los 21 días postnatal hasta el 70 (a 2.5, 5, o 10 mg / kg / día) resultó en una incidencia aumentada de temblores, hiperactividad, y aumentos adversos en la actividad motora a  $\geq 5$  mg / kg / día, y disminución del peso corporal y del consumo de alimentos a 10 mg / kg / día. No hubo toxicidad reproductiva o embrionaria temprana hasta la dosis más alta. Todos los hallazgos relacionados con el fármaco fueron reversibles luego de un período libre de fármaco. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) en ratas juveniles fue de 2.5 mg / kg / día. Estos hallazgos relacionados con el fármaco fueron similares a los observados en ratas adultas; sin embargo, las ratas juveniles fueron más sensibles.

## **8.5 Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de AUSTEDO no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden distinto de los sujetos jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes adultos mayores y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debe ser cuidadosa, usualmente iniciando en el extremo bajo del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal y cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas.

## **8.6 Disfunción hepática**

El efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de la deutetrabenazina y sus principales metabolitos no ha sido estudiada, sin embargo, en un ensayo clínico realizado con tetrabenazina, un inhibidor VMAT2 estrechamente relacionado, hubo un gran aumento en la exposición a tetrabenazina y sus metabolitos activos en pacientes con disfunción hepática. La importancia clínica de esta exposición aumentada no se ha evaluado, pero debido a preocupaciones por un mayor riesgo de reacciones

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

adversas graves, el uso de AUSTEDO en pacientes con disfunción hepática está contraindicado [ver *Contraindicaciones (4)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

### 8.7 Metabolizadores Lentos de CYP2D6

Aunque la farmacocinética de deutetrabenazina y sus metabolitos no ha sido evaluada sistemáticamente en pacientes que no expresan la enzima metabolizadora del fármaco, es probable se verían aumentadas del mismo modo que tomando un inhibidor de CYP2D6 fuerte (aproximadamente por tres veces). En pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6, la dosis diaria de AUSTEDO no debe exceder los 36 mg (dosis única máxima de 18 mg) [ver *Dosis y Administración (2.4)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

### 10 SOBREDOSIS

Se han reportado sobredosis desde 100 mg a 1 gr en la literatura con tetrabenazina, un inhibidor VMAT2 estrechamente relacionado. Las siguientes reacciones adversas ocurrieron con la sobredosis: distonía aguda, crisis oculógiras, náuseas y vómito, sudoración, sedación, hipotensión, confusión, diarrea, alucinaciones, rubor y temblores.

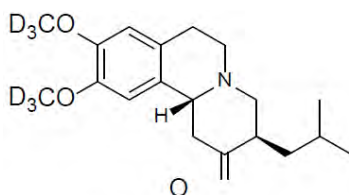
El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales empleadas en el manejo de las sobredosis con cualquier fármaco que afecte al sistema nervioso central. Se recomiendan medidas generales de soporte y sintomáticas. Deben monitorearse los signos vitales y ritmo cardíaco. Al manejar una sobredosis, la posibilidad de que estén involucrados múltiples fármacos siempre debe ser considerada.

### 11 DESCRIPCIÓN

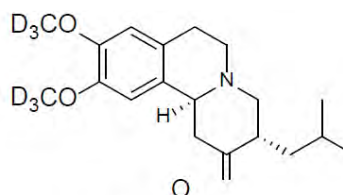
AUSTEDO (deutetrabenazina) es un transportador del inhibidor vesicular de monoamina 2 de administración oral. El peso molecular de la deutetrabenazina es 323.46; la pKa es 6,31.

La deutetrabenazina es un derivado de hexahidro-dimetoxibenzoquinolizina y tiene el siguiente nombre químico: (*RR*, *SS*)- 1, 3, 4, 6, 7, 11b-hexahidro-9, 10-di(metoxi-d<sub>3</sub>)-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolizina-2-uno.

La fórmula molecular para la deutetrabenazina es C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>D<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>. La deutetrabenazina es una mezcla racémica que contiene las siguientes estructuras:



*RR* - Deutetrabenazina



*SS* - Deutetrabenazina

La deutetrabenazina es un polvo blanco a levemente amarillo cristalino que es moderadamente soluble en agua y soluble en etanol.

Los comprimidos de AUSTEDO contienen 6 mg, 9 mg, o 12 mg de deutetrabenazina, y los siguientes ingredientes inactivos: Manitol polvo, celulosa microcristalina, povidona, polisorbato, manitol secado

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

por aspersión, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol, talco, azul FD&C #2, shellac glaze, alcohol isopropílico, óxido de hierro negro, alcohol n-butílico, propilenglicol e hidróxido de amonio. Los comprimidos de 6 mg también contienen rojo FD&C #40. Los comprimidos de 12 mg también contienen amarillo FD&C #6.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de Acción

El mecanismo preciso por el cual la deutetrabenazina ejerce su efecto en el tratamiento de la corea en pacientes con Enfermedad de Huntington es desconocido, pero se cree que está relacionado con su efecto como depletor reversible de monoaminas (tales como dopamina, serotonina, norepinefrina, e histamina) de los terminales nerviosos. Los principales metabolitos circulantes ( $\alpha$ -dihidrotetrabenazina [HTBZ] y  $\beta$ -HTBZ) de deutetrabenazina, son inhibidores reversibles de VMAT2, resultando en una disminución de la captación de monoaminas hacia las vesículas sinápticas y reducción de los depósitos de monoaminas.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología Cardíaca

A la dosis máxima recomendada, AUSTEDO no prolonga el intervalo QT a ningún grado clínicamente relevante. Un análisis de exposición – respuesta en la prolongación de QTc de un estudio en metabolizadores de CYP2D6 exhaustivos o intermedios (EM) y malos (PM) mostró que se puede excluir un efecto clínicamente relevante luego de dosis únicas de 24 y 48 mg de AUSTEDO.

#### Unión a Melanina

La deutetrabenazina o sus metabolitos se unen a tejidos que contengan melanina (es decir., ojos, piel, pelaje) en ratas pigmentadas. Luego de una dosis única oral de deutetrabenazina con trazador radioactivo, la radioactividad fue detectada en ojos y pelaje aún a 35 días después de la dosis [*ver Advertencias y Precauciones (5.9)*].

### 12.3 Farmacocinética (PK)

Luego de dosificar por vía oral hasta 25 mg, las concentraciones plasmáticas de deutetrabenazina está generalmente por debajo del límite de detección debido al extenso metabolismo hepático de deutetrabenazina a los metabolitos deuterados dihidro (HTBZ),  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ. Se observó dependencia de dosis lineal de  $C_{max}$  y AUC para los metabolitos activos luego de dosis únicas o múltiples de deutetrabenazina (6 mg to 24 mg y 7.5 mg dos veces al día a 22.5 mg dos veces al día).

#### Absorción

Luego de la administración oral de deutetrabenazina, el grado de absorción es de al menos 80%.

Las concentraciones plasmáticas de deutetrabenazina están por debajo del límite de detección después de la dosificación oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ deuterados se alcanzan dentro de 3 a 4 horas después de la dosificación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

### *Efecto del Alimento*

Se estudió el efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de AUSTEDO en sujetos a los que se les administró una dosis única con y sin alimentos. El alimento no tuvo efecto en área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de  $\alpha$ -HTBZ o  $\beta$ -HTBZ, aunque la  $C_{max}$  aumentó en aproximadamente 50% en presencia de alimento [ver *Dosis y Administración (2.1)*].

### Distribución

El volumen medio de distribución ( $V_c / F$ ) de los metabolitos  $\alpha$ -HTBZ, y  $\beta$ -HTBZ de AUSTEDO es aproximadamente 500 L y 730 L, respectivamente.

Los resultados de los estudios PET-scan en humanos muestran que luego de inyección intravenosa de tetrabenazina  $^{11}C$ -marcada o un  $\alpha$ -HTBZ, la radioactividad rápidamente se distribuyó al cerebro, con la unión más alta en el cuerpo estriado y unión más baja en la corteza.

Se examinó la unión *in vitro* a proteína de tetrabenazina,  $\alpha$ -HTBZ, y  $\beta$ -HTBZ en plasma humano para concentraciones en el rango de 50 a 200 ng / mL. La unión de tetrabenazina estuvo en el rango de 82% a 85%, la unión de  $\alpha$ -HTBZ en rango de 60% a 68% y la unión de  $\beta$ -HTBZ estuvo en el rango de 59% a 63%.

### Eliminación

AUSTEDO se elimina principalmente por vía renal en la forma de metabolitos.

La vida media de la ( $\alpha$ + $\beta$ )-HTBZ total de deutetabenazina es de aproximadamente 9 a 10 horas.

Los valores medios de depuración ( $CL / F$ ) de los metabolitos  $\alpha$ -HTBZ, y  $\beta$ -HTBZ de AUSTEDO es de aproximadamente 47 L / hora y 70 L / hora, respectivamente, en la población de pacientes con Enfermedad de Huntington.

### *Metabolismo*

Los experimentos *In vitro* en microsomas hepáticos humanos demuestran que la deutetabenazina es ampliamente bio-transformada, principalmente por carbonil reductasa, a sus principales metabolitos activos,  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ, los que son subsiguientemente metabolizados principalmente por CYP2D6, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP3A4 / 5, para formar varios metabolitos menores.

### *Excreción*

En un estudio de balance de masa en 6 sujetos sanos, el 75% a 86% de la dosis de deutetabenazina fue excretada en la orina, y la recuperación fecal dió cuenta del 8% a 11% de la dosis. La excreción urinaria de los metabolitos  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ de deutetabenazina cada uno representó menos del 10% de la dosis administrada. Conjugados de sulfato y glucurónidos de los metabolitos  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ de deutetabenazina, así como también productos de metabolismo oxidativo, representaron la mayoría de los metabolitos en la orina.

### Poblaciones Específicas

#### *Pacientes Hombre y Mujeres*

No hay efecto aparente del género en la farmacocinética de  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ de la deutetabenazina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg*Pacientes con Insuficiencia Renal*

No se han hecho estudios para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la PK de AUSTEDO

*Pacientes con Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de la deutetrabenazina y sus principales metabolitos. Sin embargo, en un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de la tetrabenazina, un inhibidor VMAT2 estrechamente relacionado, la exposición a  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ fue de hasta un 40% mayor en pacientes con disfunción hepática, y la  $C_{max}$  media de tetrabenazina en pacientes con insuficiencia hepática fue hasta 190 veces mayor que en sujetos sanos [ver *Contraindicaciones (4)*, *Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*].

*Metabolizadores Lentos CYP2D6*

Aunque la farmacocinética de la deutetrabenazina y sus metabolitos no ha sido sistemáticamente evaluada en pacientes que no expresen la enzima metabolizadora de fármacos CYP2D6, es probable que la exposición a  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ se viera aumentada de manera similar a tomar inhibidores CYP2D6 fuertes (aproximadamente 3 veces) [ver *Dosis y Administración (2.4)*, *Interacciones Farmacológicas (7.1)*].

Estudios de Interacción de Fármacos

La deutetrabenazina, la  $\alpha$ -HTBZ y la  $\beta$ -HTBZ no han sido evaluadas en estudios *in vitro* en cuanto a la inducción o inhibición de las enzimas CYP o la interacción con la glicoproteína P. Los resultados de estudios *in vitro* de tetrabenazina no sugieren que la tetrabenazina o sus metabolitos  $\alpha$ -HTBZ o  $\beta$ -HTBZ puedan provocar una inhibición clínicamente significativa del CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, o CYP3A. Los estudios *In vitro* sugieren que ni la tetrabenazina ni sus metabolitos  $\alpha$ -HTBZ o  $\beta$ -HTBZ pueden resultar en inducción clínicamente significativa de CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, o CYP2C19. Ni la tetrabenazina ni sus metabolitos  $\alpha$ -HTBZ o  $\beta$ -HTBZ parecen ser sustratos o inhibidores de la glicoproteína P a concentraciones clínicamente relevantes *in vivo*.

Los metabolitos de la deutetrabenazina, ácido 2-metilpropanoico de la  $\beta$ -HTBZ (M1) y monohidroxitetrabenazina (M4), han sido evaluados en un panel de estudios de interacción de fármacos con fármacos *in vitro*; los resultados indican que no se espera que M1 / M4 causen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

*Inhibidores CYP2D6*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

Los estudios *in vitro* indican que los metabolitos  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ de la deutetrabenazina son sustratos para el CYP2D6. El efecto de la inhibición de CYP2D6 en la farmacocinética de la deutetrabenazina y sus metabolitos fue estudiada en 24 sujetos sanos luego de una dosis única de 22.5 mg de deutetrabenazina dada luego de 8 días de administración del inhibidor de CYP2D6 fuerte paroxetina 20 mg diarios. En presencia de paroxetina, la exposición sistémica ( $AUC_{inf}$ ) de  $\alpha$ -HTBZ fue 1.9 veces más alto y  $\beta$ -HTBZ fue 6.5 veces más alto, resultado aproximadamente en un aumento de 3 veces en  $AUC_{inf}$  para ( $\alpha+\beta$ )-HTBZ total. La paroxetina disminuyó la depuración de los metabolitos  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ de AUSTEDO con los aumentos correspondientes en la vida media de aproximadamente 1.5 veces y 2.7 veces, respectivamente. En presencia de paroxetina, la  $C_{max}$  de  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ fue 1.2 veces y 2.2 veces más alta, respectivamente.

El efecto de los inhibidores moderados a fuertes de CYP2D6 tales como duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina en la exposición de deutetrabenazina y sus metabolitos no ha sido evaluada.

#### *Digoxina*

AUSTEDO no fue evaluado en interacción con digoxina. La digoxina es un sustrato para la glicoproteína P. Un estudio en sujetos sano mostró que la tetrabenazina (25 mg dos veces al día por 3 días) no afectó la biodisponibilidad de la digoxina, sugiriendo que, a esta dosis, la tetrabenazina no afecta la glicoproteína P en el tracto intestinal. Estudios *in vitro* tampoco sugieren que la tetrabenazina o sus metabolitos sean inhibidores de la glicoproteína P.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad

#### *Carcinogénesis*

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con deutetrabenazina.

No se observaron aumentos en tumores en ratones transgénicos  $p53^{+/-}$  tratados con tetrabenazina oral a dosis de 0, 5, 15, y 30 mg / kg / día por 26 semanas.

#### *Mutagénesis*

En ensayos *in vitro*, la deutetrabenazina y sus metabolitos deuterados  $\alpha$ -HTBZ y  $\beta$ -HTBZ fueron negativos (Test de Ames y anormalidad cromosómica en linfocitos sanguíneos periféricos) en presencia o ausencia de activación metabólica y en el ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratones.

#### *Alteraciones de la Fertilidad*

No se han evaluado los efectos de la deutetrabenazina en la fertilidad. La administración oral de deutetrabenazina (dosis de 5, 10, o 30 mg / kg / día) a ratas hembra por 3 meses resultó en la alteración en el ciclo de celo en todas las dosis; la dosis más baja probada fue similar a la dosis máxima recomendada para humanos (48 mg / día), sobre la base de superficie de área corporal ( $mg / m^2$ ).

La administración oral de tetrabenazina (dosis de 5, 15, o 30 mg / kg / día) a ratas hembra antes de y durante el apareamiento, y continuando hasta el día 7 de gestación, resultó en la alteración del ciclo de celo a dosis mayores de 5 mg / kg / día. No se observó efectos en el apareo e índices de fertilidad o parámetros del espermatozoides (motilidad, conteo, densidad) cuando los machos fueron tratados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

tetrabenazina oral a dosis de 5, 15, o 30 mg / kg / día antes y durante el apareamiento con hembras no tratadas.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Corea Asociada con Enfermedad de Huntington

#### Estudio a Doble Ciego, Controlado a Placebo

La eficacia de AUSTEDO como tratamiento de la corea asociado con la enfermedad de Huntington se estableció principalmente en el Estudio 1, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico realizado en 90 pacientes ambulatorios con corea manifiesta asociado con enfermedad de Huntington. El diagnóstico de la enfermedad de Huntington se basó en el historial familiar, examen neurológico, y pruebas genéticas. La duración del tratamiento fue de 12 semanas, incluyendo un período de titulación de dosis de 8 semanas y un período de mantención de 4 semanas, seguido por 1 semana de suspensión. Los pacientes no fueron cegados para la discontinuación. AUSTEDO se inició con 6 mg por día y se tituló hacia arriba en intervalos semanales, en aumentos de 6 mg hasta alcanzar un tratamiento satisfactorio de la corea, se produjeran efectos colaterales intolerables, o se alcanzara una dosis máxima de 48 mg por día. El criterio de valoración principal de eficacia fue el Puntaje Total Máximo de Corea, un ítem de la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS). En esta escala, corea se califica de 0 a 4 (con 0 representando sin corea) para 7 distintas partes del cuerpo. El puntaje total está en el rango de 0 a 28.

De los 90 pacientes reclutados, 87 pacientes completaron el estudio. La edad media fue 54 años (rango de 23 a 74). Los pacientes fueron 56% hombres y el 92% Caucásicos. La dosis media después de la titulación fue de 40 mg por día. La Tabla 4 y Figura 1 resumen los efectos de AUSTEDO sobre el corea basados en el Puntaje de Corea Máxima Total. Los Puntajes Máximos Totales de Corea para pacientes que recibieron AUSTEDO mejoraron en aproximadamente 4.4 unidades desde la línea base al período de mantención (promedio de Semana 9 y Semana 12), comparado con aproximadamente 1.9 unidades en el grupo de placebo. El efecto del tratamiento de -2.5 unidades fue estadísticamente significativo ( $p < 0.0001$ ). El criterio de valoración de mantenimiento es la media de los Puntaje Máximos Totales de Corea para las visitas de la Semana 9 y Semana 12. En la visita de seguimiento de la Semana 13 (1 semana después de la discontinuación del medicamento en estudio), los Puntajes Máximos Totales de Corea de los pacientes que habían recibido AUSTEDO volvieron a la línea base (Figura 1).

**Tabla 4: Cambio desde Línea Base hasta la Terapia de Mantención en Puntaje de Corea Máxima Total (TMC)<sup>a</sup> en Pacientes con Enfermedad de Huntington Tratados con AUSTEDO en el Estudio 1**

Punto Final Motriz	AUSTEDO N = 45	Placebo N = 45	Valor p
Cambio en Puntaje Total de Corea desde Línea Base a Terapia de Mantención <sup>b</sup>	-4.4	-1.9	<0.0001

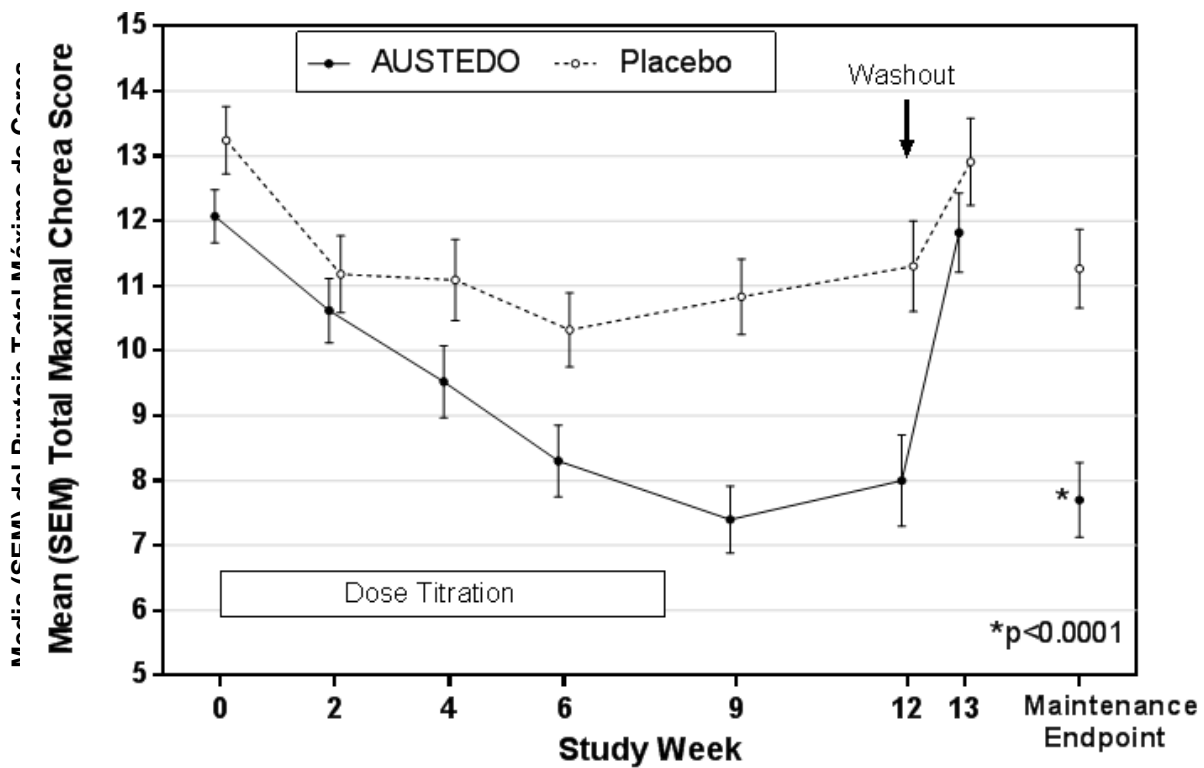
<sup>a</sup>TMC es una subescala de la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS)

<sup>b</sup>Criterio de valoración principal de eficacia



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
 AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

**Figura 1: Puntaje de Corea Total Máxima En el Tiempo en Estudio 1**



AUSTEDO, n: 45  
 Placebo, n: 45

45  
 45

44  
 45

44  
 44

45  
 42

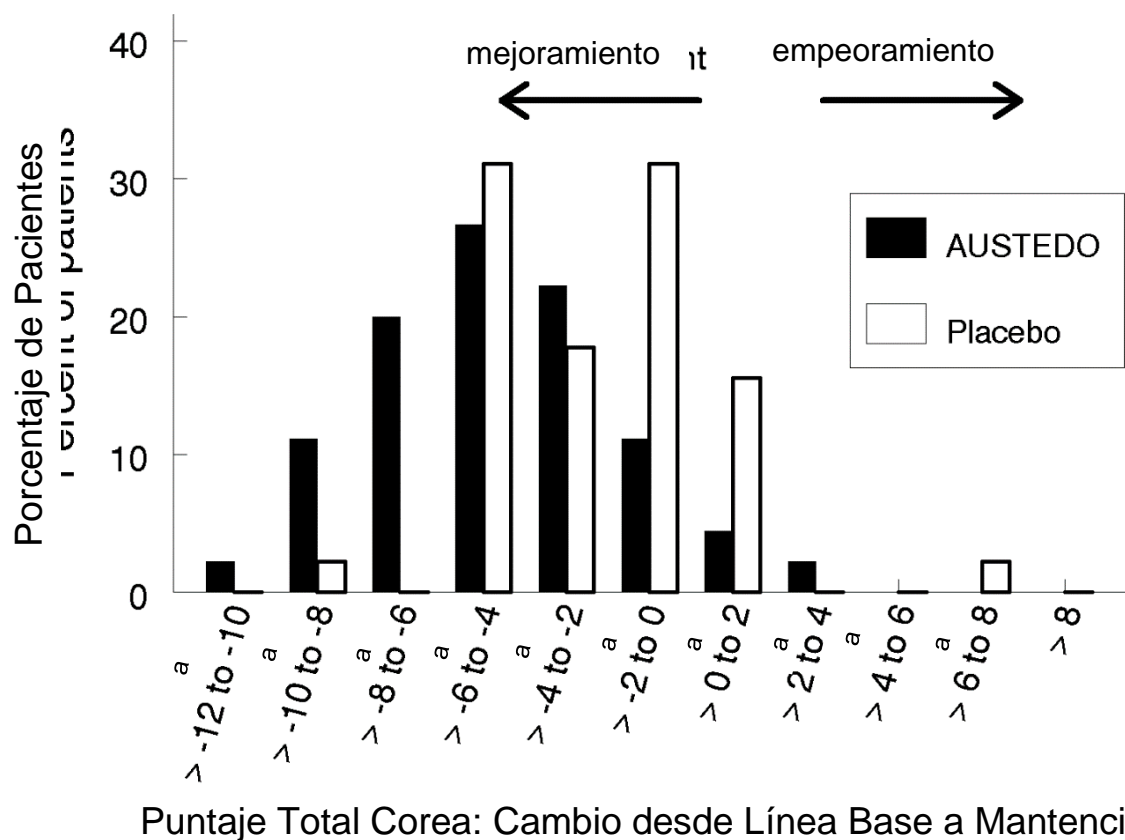
45  
 43

44  
 43

45  
 45

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

**Figura 2: Distribución del Cambio en Puntajes de Corea Total Máxima en Estudio 1**



La Figura 2 muestra la distribución de los valores para el cambio en Puntajes de Corea Total Máxima en el Estudio 1. Los valores negativos indican una reducción de corea y los números positivos indican un aumento en corea.

Una impresión global de cambio calificada por el paciente evaluó como los pacientes calificaron sus síntomas generales de la Enfermedad de Huntington. Cincuenta y uno de los pacientes tratados con AUSTEDO evaluó sus síntomas como “Mejoraron Mucho” o “Mejoraron Muchísimo” al final del tratamiento, en comparación con el 20% de pacientes tratados con placebo.

En una impresión global clínica del cambio calificada por médicos, los médicos evaluaron al 42% de los pacientes con AUSTEDO como “mejoró mucho” o “mejoró muchísimo” al final del tratamiento, en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo.

## 16 COMO SUMINISTRAR / ALMACENAR Y MANIPULAR

### 16.1 Cómo Suministrar

Los comprimidos de AUSTEDO están disponibles en las siguientes presentaciones y envases:

6 mg: comprimidos redondos recubiertos en púrpura, con “SD” sobre “6” impreso en tinta negra en un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

lado. Frascos de 60 comprimidos.

9 mg: comprimidos redondos, recubiertos en azul, con “SD” sobre “9” impreso en tinta negra en un lado. Frascos de 60 comprimidos.

12 mg: comprimidos redondos, recubiertos en beige, con “SD” sobre “12” impreso en tinta negra en un lado. Frascos de 60 comprimidos.

## 16.2 Almacenaje

Almacenar a no más de 25°C. Proteger de la luz y humedad.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente o cuidador leer el folleto de información al paciente

### Instrucciones de Administración

Aconseje a los pacientes a tomar AUSTEDO con alimentos. Los comprimidos de AUSTEDO deben ser tragados completos y no masticados, molidos, o rotos [ver *Dosis y Administración (2.1)*].

### Riesgo de Depresión y Suicidio en Pacientes con Enfermedad de Huntington

Advierta a los pacientes, sus cuidadores, y familias que AUSTEDO puede aumentar el riesgo de depresión, empeorar la depresión, **e ideación suicida**, y que reporte inmediatamente cualquier síntoma a un proveedor de salud [ver *Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.2)*].

### Prolongación del Intervalo QTc

Informe a los pacientes que consulten con su médico inmediatamente si sienten desmayarse, pierden la conciencia, o han tenido palpitations cardíacas [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*]. Advierta a los pacientes que informen a sus médicos que están tomando AUSTEDO antes de tomar nuevos fármacos.

### Parkinsonismo

Informe a los pacientes que AUSTEDO puede causar síntomas parecidos a los del Parkinson, los que podrían ser severos. Aconseje a los pacientes consultar a su proveedor de salud si experimentan ligeros temblores, , rigidez corporal, problemas para moverse, problemas para mantener el balance, o caídas [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

### Riesgo de Sedation y Somnolencia

Advierta a los pacientes que AUSTEDO puede causar Sedación y Somnolencia y puede afectar la capacidad de realizar tareas que requieren habilidades mentales y motoras complejas. Hasta que aprendan cómo responden a la dosis estable de AUSTEDO, los pacientes deben tener cuidado haciendo actividades que les requieran estar alerta, tales como conducir un vehículo u operar maquinaria [ver *Advertencias y Precauciones (5.7)*].

### Interacción con Alcohol u Otros Fármacos Sedantes

REF. RF1753982/22

REG. ISP F-27023/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg

Advierta a los pacientes que el alcohol u otros fármacos que causen somnolencia empeorarán la Somnolencia [*ver Interacciones Farmacológicas (7.5)*].

Medicamentos Concomitantes

Advierta a los pacientes que notifiquen a su médico de todos los medicamentos que están tomando y que consulten con su proveedor de salud antes de iniciar cualquier nueva medicación por una potencial interacción [*ver Contraindicaciones (4) y Interacciones Farmacológicas (7.1, 7.4)*].

Laboratorio Chile S.A.

REF.RF1753982/22

REG. ISP F-27023/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AUSTEDO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12 mg