

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **pms-TETRABENAZINE**

Comprimés de tétrabénazine

25 mg

Agent de déplétion des monoamines

PHARMASCIENCE INC.
6111 Royalmount Ave., Suite 100
Montreal, Quebec
H4P 2T4

Date de préparation :
28 août 2020

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation : 242553

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **pms-TETRABENAZINE**

Comprimés de tétrabénazine

25 mg

Agent de déplétion des monoamines

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les effets centraux de pms-TETRABENAZINE ressemblent étroitement à ceux de la réserpine, mais ils diffèrent par une activité périphérique moindre et 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 est principalement limité au cerveau. La dihydrotétrabénazine (HTBZ) semble être 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 -spipéronne 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 faible et irrégulière. La tétrabénazine subit un fort métabolisme 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 fèces. Après 48 heures, 54 % de la radioactivité totale a été excrétée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

pms-TETRABENAZINE (tétrabénazine) s'est révélé efficace 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 dyskinesie 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

pms-TETRABENAZINE (tétrabénazine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir PRÉCAUTIONS, Généralités; RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition)
- Chez les patients qui sont activement suicidaires ou chez les 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. pms-TETRABENAZINE ne doit pas être utilisé chez ces patients à moins qu'ils ne soient sous les soins supervisés d'un psychiatre expérimenté dans le trouble dont ils souffrent et la pharmacologie de la tétrabénazine;
- Chez les patients prenant 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 pms-TETRABENAZINE, ainsi qu'entre l'arrêt de pms-TETRABENAZINE et l'instauration du traitement par un IMAO (voir PRÉCAUTIONS, Interactions Médicamenteuses);
- Insuffisance hépatique;
- Traitement par la réserpine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Au moins 20 jours doivent s'écouler après l'arrêt de la réserpine avant de commencer pms-TETRABENAZINE.

MISES EN GARDE

Dépression et suicidalité

Tétrabénazine) peut augmenter le risque de dépression et de pensées et comportements suicidaires (suicidalité). Lors de l'examen de l'utilisation de pms-TETRABENAZINE, les risques de dépression et de suicidalité doivent être mis en balance avec le besoin clinique de

traitement. Une surveillance étroite des patients pour détecter l'apparition ou l'aggravation d'une dépression, une suicidalité ou des changements de comportement inhabituels doit accompagner le traitement. Les patients, leurs soignants et leurs familles doivent être informés du risque de dépression et de suicidalité et doivent être informés de signaler rapidement les comportements préoccupants au médecin traitant.

Une prudence particulière doit être exercée lors du traitement des patients ayant des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide ou d'idées antérieures. pms-TETRABENAZINE est contre-indiqué chez les patients qui sont activement suicidaires, chez les patients souffrant de dépression actuellement non traitée ou insuffisamment traitée. pms-TETRABENAZINE est également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de dépression, y compris ceux qui présentent un épisode actuel de dépression et qui sont traités de manière satisfaisante, à moins que le patient ne soit sous les soins d'un psychiatre superviseur expérimenté avec le trouble du patient et la pharmacologie de la tétrabénazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

La dépression, les idées suicidaires et les comportements suicidaires (suicidalité) sont connus pour se produire chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Dans une étude de 12 semaines, en double aveugle et contrôlée par placebo chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, 10 des 54 patients (19%) traités par tétrabénazine ont présenté un événement indésirable de dépression ou une aggravation de la dépression par rapport à aucun de les 30 patients qui ont reçu le placebo. Dans deux études en ouvert, les patients ont été traités par tétrabénazine pendant jusqu'à 48 semaines ou jusqu'à 80 semaines (n = 45 traités jusqu'à 80 semaines), le taux de dépression / aggravation de la dépression était de 35%. Chez tous les patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington (n = 187), un patient est décédé par suicide, un patient a tenté de se suicider et six patients avaient des idées suicidaires.

Lors de l'examen de l'utilisation de pms-TETRABENAZINE, le potentiel d'augmentation du risque de dépression, d'aggravation de la dépression et de suicide doit être mis en balance avec la nécessité d'un traitement. Tous les patients traités par pms-TETRABENAZINE pour des troubles hyperkinétiques des mouvements doivent être surveillés pour détecter une dépression ou une suicidalité nouvelle ou s'aggravant. Si la dépression ou la suicidalité ne se résout pas, envisagez d'arrêter le traitement par pms-TETRABENAZINE. Il n'y a aucune information sur l'innocuité ou l'efficacité du traitement médicamenteux antidépresseur dans la dépression induite par la tétrabénazine.

Les patients, leurs soignants et leurs familles doivent être informés des risques de dépression, d'aggravation de la dépression et de suicidalité associés à la tétrabénazine, et doivent être informés de signaler rapidement les comportements préoccupants au médecin traitant. Les patients qui expriment des idées suicidaires doivent être évalués immédiatement.

Statut du métaboliseur CYP2D6

Des études in vitro et in vivo indiquent que les principaux métabolites actifs de la tétrabénazine, α -HTBZ et β -HTBZ, sont des substrats du CYP2D6. La pharmacocinétique de la tétrabénazine et de ses métabolites chez les sujets qui n'expriment pas l'enzyme métabolisant le médicament CYP2D6 (métaboliseurs lents) n'a pas été systématiquement évaluée, mais l'exposition à l' α -

HTBZ et au β -HTBZ devrait être augmentée par rapport aux sujets qui expriment l'enzyme (métaboliseurs rapides). L'exposition (ASC) des métaboliseurs lents du CYP2D6 devrait être similaire à l'exposition des patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP2D6, avec des augmentations d'environ 3,4 fois pour α -HTBZ et 9,6 fois pour β -HTBZ, respectivement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Par conséquent, les exigences posologiques peuvent être influencées par le statut de métaboliseur du CYP2D6 d'un patient et par l'utilisation de médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2D6.

Pour tous les patients, la dose initiale doit être faible et la posologie doit être titrée lentement en fonction de la tolérance et de la réactivité de chaque patient. Le traitement doit être réévalué périodiquement dans le contexte de l'état sous-jacent du patient et de ses médicaments concomitants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Aggravation clinique et effets indésirables

La maladie de Huntington est un trouble évolutif caractérisé par des changements d'humeur, de cognition, de chorée, de rigidité et de capacité fonctionnelle au fil du temps. Dans un essai contrôlé de 12 semaines, il a également été démontré que la tétrabénazine provoquait une légère détérioration de l'humeur, de la cognition, de la rigidité et de la capacité fonctionnelle. On ne sait pas si ces effets persistent, disparaissent ou s'aggravent avec la poursuite du traitement.

Les prescripteurs doivent réévaluer périodiquement le besoin de tétrabénazine en évaluant l'effet sur la chorée et les effets indésirables possibles, y compris la dépression et la suicidalité, le déclin cognitif, le parkinsonisme, la dysphagie, la sédation / somnolence, l'acathisie, l'agitation et le handicap.

Parkinsonisme

La tétrabénazine peut 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 la 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 de la tétrabénazine, étant donné que ce dernier exacerbe les symptômes parkinsoniens.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), une 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 hyperpyrexie, rigidité musculaire, altération de l'état mental et 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 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 après s'être rétabli du SMN, il faut envisager avec prudence une réinstauration du traitement et amorcer une augmentation lente de la dose si nécessaire. Étant donné que des cas de récurrence du SMN ont déjà été signalés avec la réintroduction du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Akathisie et agitation

La tétrabénazine peut augmenter le risque d'akathisie et d'agitation. Dans une étude de 12 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints de chorée associée à la MH, une akathisie a été observée chez 10 (19%) des patients traités par tétrabénazine et 0% des patients sous placebo. Dans une étude ouverte de 80 semaines, une akathisie a été observée chez 20% des patients traités par tétrabénazine. L'akathisie n'a pas été observée dans une étude ouverte de 48 semaines. Les patients recevant pms-TETRABENAZINE doivent être surveillés pour détecter la présence d'akathisie.

Les patients recevant pms-TETRABENAZINE doivent également être surveillés pour déceler les signes et symptômes d'agitation et d'akathisie, car ceux-ci peuvent être des indicateurs de développement d'akathisie. Si un patient développe une akathisie, la dose de pms-TETRABENAZINE doit être réduite; cependant, certains patients peuvent nécessiter l'arrêt du traitement.

Sédation et somnolence

La sédation est l'événement indésirable limitant la dose le plus courant de la tétrabénazine. Les patients ne doivent pas effectuer d'activités qui les obligent à être vigilants, comme conduire une voiture ou utiliser des machines dangereuses, jusqu'à ce qu'ils reçoivent une dose d'entretien de pms-TETRABENAZINE et qu'ils sachent comment le médicament les affecte.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh classes A et B), les concentrations plasmatiques de tétrabénazine étaient similaires ou supérieures aux concentrations d' α -HTBZ, reflétant la diminution marquée du métabolisme de la tétrabénazine en α -HTBZ, et la C_{max} de la tétrabénazine augmentée 7 à 190 fois par rapport aux concentrations maximales détectables chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Une augmentation du T_{max} et des demi-vies d'élimination de l' α -HTBZ et du β -HTBZ a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'exposition à α -HTBZ et β -HTBZ était d'environ 30

à 39% plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les témoins du même âge. Étant donné que l'innocuité et l'efficacité de l'augmentation de l'exposition à la tétrabénazine et aux autres métabolites circulants sont inconnues, il n'est pas possible d'ajuster la posologie de pms-TETRABENAZINE en cas d'insuffisance hépatique pour garantir une utilisation sûre. Par conséquent, la tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Métaboliseurs lents du CYP2D6

Voir MISES EN GARDE, Statut du métaboliseur CYP2D6; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières.

Femmes enceintes

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de la tétrabénazine chez les femmes enceintes pour informer le risque associé au médicament de résultats indésirables sur le plan du développement. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction de la tétrabénazine et d'un métabolite humain majeur de la tétrabénazine à des doses cliniquement pertinentes. Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Par conséquent, pms-TETRABENAZINE n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

La tétrabénazine n'a eu aucun effet clair sur le développement embryo-fœtal 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 3 fois la dose humaine maximale recommandée [MRHD] de 100 mg/jour sur un mg/m^2). L'administration orale d'un métabolite humain majeur de la tétrabénazine, 9-desméthyl- β -DHTBZ (8, 15 et 40 mg/kg/jour), à des rates gravides pendant toute la période d'organogenèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryo-fœtale à 15 et 40 mg/kg/jour et des réductions du poids corporel du fœtus à 40 mg/kg/jour, qui était également toxique pour la mère. La tétrabénazine n'a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal lorsqu'elle était administrée à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse à des doses orales allant jusqu'à 60 mg / kg / jour (ou 12 fois la DMRH sur une base mg/m^2).

Lorsque la tétrabénazine a été administrée à des rats femelles (doses de 5, 15 et 30 mg/kg/jour) du début de l'organogenèse jusqu'à la période de lactation, une augmentation des mortinaissances et de la mortalité postnatale des descendants a été observée à 15 et 30 mg/kg/jour et une maturation tardive des petits a été observée à toutes les doses. La dose sans effet pour les mortinaissances et la mortalité postnatale était de 0,5 fois la DMRH sur une base mg/m^2 . Avec l'administration orale de 9-desméthyl- β -DHTBZ (8, 15 et 40 mg / kg / jour) à des rats femelles du début de l'organogenèse jusqu'à la période de lactation, augmentation de la durée de la gestation, des mortinaissances et de la mortalité postnatale des descendants (40 mg/kg/jour); diminution du poids des petits (40 mg/kg/jour); et des troubles neurocomportementaux (augmentation de l'activité, de l'apprentissage et de la mémoire) et de la reproduction (diminution de la taille de la portée) (15 et 40 mg/kg/jour) ont été observés. Une toxicité maternelle a été observée à la dose la plus élevée. La dose sans effet pour la toxicité pour le développement chez le rat (8 mg/kg/jour) a été associée à des expositions plasmatiques (ASC) de 9-desméthyl- β -DHTBZ chez les rates gravides inférieures à celles des humains à la DMRH.

Allaitement

Des informations limitées indiquent que la tétrabénazine est excrétée dans le lait. Par conséquent, l'utilisation de pms-TETRABENAZINE chez les mères qui allaitent doit être évitée.

Enfants (<18 ans)

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Personnes âgées (> 65 ans)

La pharmacocinétique de la tétrabénazine et de ses métabolites primaires n'a pas été systématiquement évaluée chez les sujets gériatriques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRÉCAUTIONS

Généralités

pms-TETRABENAZINE contient du lactose. Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament (voir CONTRE-INDICATIONS; INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES, Composition).

Prolongation QT

Dans un essai croisé randomisé et contrôlé par placebo mené chez des volontaires adultes en bonne santé (n = 51), l'augmentation maximale de l'intervalle QT (QTcI) corrigé en fonction du temps et corrigée par placebo après une dose unique de 50 mg de tétrabénazine par voie orale était de 7,7 ms (IC à 90% 5,0-10,4) et 12,5 msec (IC 90% 9,7-15,3) après une dose de 400 mg de moxifloxacin. L'effet de la tétrabénazine sur l'intervalle QTc dans des conditions d'exposition maximale, par ex. en présence d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), n'a pas été évalué dans une étude approfondie de l'intervalle QT.

De nombreux médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT / QTc ont conduit à un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris de torsades de pointes. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT / QTc produit par le médicament.

La tétrabénazine doit être évitée chez les patients présentant un risque accru d'événements arythmiques, tels que les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques, chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, chez les patients présentant des troubles électrolytiques (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou des conditions conduisant à troubles électrolytiques (p. ex. vomissements persistants, troubles de l'alimentation) et chez les patients atteints de bradycardie. Utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, y compris, mais sans s'y limiter, les médicaments antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, thioridazine, halopéridol, ziprasidone), antibiotiques (p. ex., moxifloxacin), classe IA (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide) et classe Les

antiarythmiques III (p. ex. amiodarone, sotalol) doivent être évités (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hypotension orthostatique

Des étourdissements posturaux et des syncopes liés au traitement ont été rapportés avec la tétrabénazine à des doses thérapeutiques et peuvent être des symptômes d'hypotension orthostatique. Chez les sujets sains ayant reçu des doses uniques de 25 mg ou 50 mg de tétrabénazine, les effets indésirables de vertiges posturaux ont été très fréquents et ont été signalés dans les 1,5 à 4 heures après l'administration. Dans une étude de 12 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, des étourdissements apparus au cours du traitement ont été rapportés chez 4% des patients traités par tétrabénazine par rapport à aucun sous placebo, mais la pression artérielle n'a pas été mesurée au cours de ces événements. . Une surveillance des signes vitaux en position debout doit être envisagée chez les patients pouvant présenter un risque d'hypotension.

Dysphagie

La dysphagie est une caractéristique 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. La dysphagie peut être associée 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. La 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 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. Une augmentation chronique des taux sériques de prolactine (non évaluée dans le programme de développement de la tétrabénazine) a été associée à de faibles taux d'œstrogènes et à un risque accru d'ostéoporose. En cas de suspicion d'hyperprolactinémie symptomatique, des analyses de laboratoire appropriées doivent être effectuées et il convient d'envisager l'arrêt de la tétrabénazine.

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. Les études de toxicité chronique chez une espèce pigmentée, comme le chien, n'incluaient pas d'examen ophtalmologique ou microscopique de l'œil. Les données de surveillance chez l'homme sont insuffisantes pour exclure la toxicité ophtalmique lors d'une exposition à long terme.

La pertinence clinique de la liaison de la tétrabénazine aux tissus contenant de la mélanine est inconnue. Bien qu'il n'y ait pas de recommandations spécifiques pour la surveillance ophtalmique périodique, les prescripteurs doivent être conscients de la possibilité d'effets ophtalmologiques après une exposition à long terme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Inhibiteurs du CYP2D6

Des études menées *in vitro* et *in vivo* indiquent que les principaux métabolites actifs de la tétrabénazine, α -HTBZ et β -HTBZ, 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 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 ($SSC_{0-\infty}$) 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' $SSC_{0-\infty}$ 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, Populations particulières).

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, Parkinsonisme).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et antidépresseurs

pms-TETRABENAZINE est contre-indiqué chez les patients prenant des IMAO. pms-TETRABENAZINE ne doit pas être utilisé en association avec un IMAO en raison du risque de crise hypertensive. Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par un IMAO et le début du traitement par pms-TETRABENAZINE, ainsi qu'entre l'arrêt du traitement par pms-TETRABENAZINE et le début du traitement par un IMAO (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Le risque de syndrome malin des neuroleptiques et de troubles extrapyramidaux (par exemple, parkinsonisme, akathisie) peut être augmenté lors de l'administration concomitante de tétrabénazine avec des antagonistes dopaminergiques ou des antipsychotiques (par exemple halopéridol, chlorpromazine, métoclopramide, olanzapine, rispéridone, etc.). Un syndrome malin des neuroleptiques a été observé dans des cas isolés chez des patients traités par tétrabénazine (voir MISES EN GARDE: *Parkinsonisme; Syndrome malin des neuroleptiques; Akathisie et agitation*).

Alcool ou autres médicaments sédatifs du SNC

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.

Résépine

L'utilisation concomitante de tétrabénazine et de résépine est contre-indiquée. La résépine 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 résépine passe à la tétrabénazine. Il faut attendre au moins 20 jours après l'arrêt de la résépine avant d'amorcer le traitement par la tétrabénazine. La tétrabénazine et la résépine ne doivent pas être administrées en concomitance (voir CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments anti-arythmiques et autres médicaments prolongeant l'intervalle QTc

La tétrabénazine prolonge l'intervalle QTc d'environ 8 msec (voir PRÉCAUTIONS, Intervalle QT). En raison du potentiel d'effets additifs sur l'allongement de l'intervalle QTc, l'utilisation concomitante de tétrabénazine avec des médicaments antiarythmiques de classe Ia (p. ex., disopyramide, procainamide, quinidine) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol) et d'autres médicaments associés à l'allongement de l'intervalle QTc doit être évité.

Les classes chimiques/pharmacologiques dans lesquelles certains membres de la classe, mais pas nécessairement tous, ont été impliqués dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes comprennent: les antiarythmiques de classe Ic (p. ex. flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, halopéridol); antidépresseurs (p. ex. fluoxétine,

antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, par exemple, amitriptyline, imipramine, maprotiline); opioïdes (p. ex. méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); antibiotiques quinolones (p. ex. moxifloxacine, ciprofloxacine); antipaludiques (p. ex. quinine, chloroquine); antifongiques azolés (par exemple, kétoconazole); dompéridone; Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., ondansétron); les inhibiteurs de kinase (p. ex. sunitinib); les inhibiteurs de l'histone désacétylase (p. ex., le vorinostat); agonistes des récepteurs adrénergiques bêta-2 (p. ex., salmétérol).

Médicaments antihypertenseurs et bêta-bloquants

L'utilisation concomitante de tétrabénazine avec des antihypertenseurs et des bêtabloquants peut augmenter le risque d'hypotension orthostatique (voir PRÉCAUTIONS, Hypotension orthostatique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Bien que pms-TETRABENAZINE soit utilisé en clinique depuis un certain nombre d'années, les essais cliniques contrôlés avec le médicament sont limités. Dans une étude de 12 semaines, à double insu et contrôlée par placebo chez des patients atteints de chorée associée à la maladie de Huntington, l'augmentation de la dose a été interrompue ou la posologie du médicament à l'étude a été réduite chez 28 des 54 patients randomisés pour recevoir la tétrabénazine en raison d'un ou plusieurs des effets indésirables suivants événements (classés par ordre décroissant de fréquence): sédation, akathisie, parkinsonisme, dépression, anxiété, fatigue et diarrhée.

Effets indésirables des essais cliniques

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la tétrabénazine pendant l'utilisation clinique du médicament comprennent (par ordre décroissant de fréquence):

- Somnolence, faiblesse (sédation / somnolence)
- Fatigue
- Insomnie
- Irritabilité
- Vertiges
- Dépression
- Agitation, akathisie
- Anxiété / anxiété aggravée
- Nausées, vomissements, douleurs épigastriques
- Signes et symptômes du parkinsonisme

Effets indésirables post-commercialisation

- Tremblements
- Agression aggravée
- Pneumonie
- Hyperhidrose
- Démangeaison de la peau

- Baver
- Agitation
- Confusion, désorientation
- Hypotension
- Augmentation du poids
- Augmentation de l'appétit

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

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 de la 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 traitement doit consister en des mesures générales utilisées dans la gestion d'un surdosage avec tout médicament actif sur le SNC. Des mesures générales de soutien et symptomatiques sont recommandées. Le rythme cardiaque et les signes vitaux du patient doivent être surveillés.

Dans la gestion du surdosage, la possibilité d'une implication multiple de médicaments doit toujours être prise en compte.

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

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. Une fois qu'une dose stable a été atteinte, le traitement doit être réévalué périodiquement dans le contexte de l'état sous-jacent du patient et de ses médicaments concomitants.

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 lentement de 12,5 mg par jour à intervalles hebdomadaires jusqu'à l'atteinte de la dose maximale tolérée et efficace propre au patient, et elle peut être par la suite augmentée ou diminuée 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*). 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 la tétrabénazine ait un effet bénéfique pour le patient, que ce soit en augmentant la dose ou en prolongeant la durée du traitement.

Réinitiation de pms-TETRABENAZINE après l'interruption du traitement

Après une interruption du traitement de plus de cinq jours, pms-TETRABENAZINE doit être titré à nouveau lors de sa reprise. Pour une interruption de traitement à court terme de moins de cinq jours, pms-TETRABENAZINE peut être repris à la dose d'entretien précédente sans titration.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'utilisation de la tétrabénazine chez les patients atteints d'une maladie hépatique est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE, *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 $SSC_{0-\infty}$ 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 (voir MISES EN GARDE, *Statut du métaboliseur CYP2D6*).

Personnes âgées (> 65 ans)

La pharmacocinétique de la tétrabénazine et de ses métabolites primaires n'a pas été systématiquement évaluée chez les sujets gériatriques. L'expérience clinique suggère qu'une dose initiale et d'entretien réduite doit être utilisée. Les effets indésirables de type parkinsonien sont relativement fréquents chez les patients gériatriques et affaiblis et peuvent limiter la dose.

Enfants (<18 ans)

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.

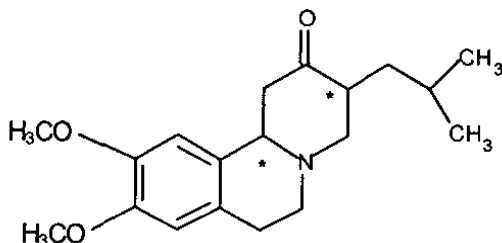
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. Substance pharmaceutique

Nom propre : tétrabénazine

Nom chimique : 2-oxo-3-isobutyl-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]-quinolizine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₉H₂₇NO₃

Masse moléculaire : 317,41 g/mol

Description : Poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à presque blanc

II. Composition

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

III. Stabilité et conservation

Les comprimés de tétrabénazine doivent être conservés dans un contenant hermétique. Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION

Comprimé rond de couleur jaune chamois, portant l'inscription "T" dessus "25" sur un côté et une ligne sécable de l'autre, et renferme 25 mg de tétrabénazine. Flacons de 100 comprimés.

Remarque : Cette monographie de produit ne contient pas de renseignements sur la toxicologie.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité unicentrique, randomisée, à dose unique, à l'insu, à 2 bras et croisée, a été menée pour comparer les comprimés de pms-TETRABENAZINE à 25 mg (Pharmascience inc.) avec les comprimés NITOMAN® (tétrabénazine) à 25 mg (Valeant Canada LP/Valeant Canada S.E.C.), tous deux administrés comme 1 dose de 25 mg à 50 volontaires sains de sexe masculin sous conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Tétrabénazine (1 x 25 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _I (pg.h/mL)	799,29 1356,84 (180,0)	739,12 1231,10 (152,0)	108,14	99,39-117,67
C _{max} (pg/mL)	421,75 856,44 (181,8)	392,27 694,06 (127,9)	107,52	90,08-128,33
ASC _{0-∞} (pg.h/mL)	964,49 1602,04 (165,0)	878,50 1443,71 (140,9)	109,79	100,18-120,32
T _{max} § (h)	0,66 (0,42-1,5)	0,58 (0,25-2,00)		

* Comprimé de pms-TETRABENAZINE à 25 mg (Pharmascience inc.).

† Comprimé de NITOMAN (tétrabénazine) à 25 mg (Valeant Canada LP).

§ Exprimé sous forme de médiane et d'intervalle.

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. Monographie du produit NITOMAN[®]. Valeant Canada LP, Montréal, Québec, Canada, Numéro de contrôle : 236868, Date de révision : 15 juin 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^{pr}pms-TETRABENAZINE Comprimés de tétrabénazine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» de pms-TETRABENAZINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-TETRABENAZINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-TETRABENAZINE vous a été prescrit 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.

Les effets de ce médicament :

pms-TETRABENAZINE appartient à la classe de médicaments appelée agents de déplétion des monoamines. pms-TETRABENAZINE semble modifier le stockage de certaines substances chimiques dans le cerveau, telle la dopamine qui est associée aux troubles du mouvement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas pms-TETRABENAZINE 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 graves ci-après);
- Vous avez déjà souffert de dépression, ou recevez actuellement un traitement contre la dépression, à moins que la prise ne soit supervisée par un psychiatre ayant de l'expérience dans le traitement de votre trouble et avec pms-TETRABENAZINE;
- Vous prenez ou 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 avez pris récemment de la réserpine, un médicament utilisé pour traiter une hypertension;
- § Vous avez une maladie du foie.

L'ingrédient médicinal est :

Tétrabénazine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer, stéarate de magnésium, talc

Les formes posologiques sont :

Comprimés à 25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser pms-TETRABENAZINE si :

- Vous avez des antécédents ou un épisode actuel de dépression ou de pensées suicidaires;
- Vous prenez d'autres médicaments vendus avec ou sans ordonnance, ou prévoyez en prendre pendant votre traitement. Vous ne devez pas prendre pms-TETRABENAZINE si vous prenez de la réserpine ou si vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO);
- Vous avez des problèmes de foie;
- Vous avez une maladie cardiaque, y compris des battements cardiaques irréguliers;
- Vous avez, ou avez déjà eu, un cancer du sein;
- Vous avez, ou 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 le traitement par pms-TETRABENAZINE;
- Vous êtes enceinte, ou envisagez de le devenir, ou allaitez.
- Si vous avez des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose car pms-TETRABENAZINE contient du lactose.

Dépression

pms-TETRABENAZINE peut provoquer une dépression, des pensées suicidaires ou mortelles ou un comportement suicidaire chez certains patients. Vous et vos proches devez surveiller les changements d'humeur ou si vous commencez à penser à vous faire du mal (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 :

pms-TETRABENAZINE peut causer de la somnolence et diminuer la tension artérielle. Vous devez donc éviter de conduire un véhicule, de faire fonctionner des machines ou d'exécuter des tâches dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez comment pms-TETRABENAZINE vous affecte.

Difficulté à avaler

pms-TETRABENAZINE peut augmenter le risque d'éprouver des difficultés à avaler. Dans ce cas, communiquez avec votre médecin.

Rythme cardiaque irrégulier

pms-TETRABENAZINE peut changer l'activité électrique de votre cœur. Ces changements peuvent augmenter le risque d'arythmies (battements cardiaques irréguliers), surtout si pms-TETRABENAZINE est utilisé 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 vous évanouissez, consultez immédiatement un médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) tels que le sulfate de phénelzine ou le moclobémide;
- les antidépresseurs tels que la fluoxétine, la paroxétine, la duloxétine ou la sertraline;
- les médicaments qui traitent un rythme cardiaque irrégulier tels que la quinidine, le procainamide, l'amiodarone, le sotalol;
- antipsychotiques ou antagonistes de la dopamine tels que la thioridazine, la chlorpromazine, l'halopéridol, le métoclopramide, l'olanzapine, la rispéridone;
- des médicaments pour traiter la maladie de Parkinson tels que la lévodopa, l'amantadine ou l'orphénadrine;
- 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 pms-TETRABENAZINE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comment prendre pms-TETRABENAZINE :

Adultes

Prenez pms-TETRABENAZINE exactement comme le médecin vous l'a prescrit.

- Une dose de départ 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 chaque semaine 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, communiquez avec votre médecin avant de reprendre le traitement, car il est possible que vous deviez recommencer à une dose plus faible.

Personnes âgées

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.

N'oubliez pas que ce médicament vous a été prescrit pour votre seul usage. Ne donnez ce médicament à personne d'autre, car il y a risque d'effets indésirables qui pourraient se révéler graves.

Surdose :

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

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, pms-TETRABENAZINE peut 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 se pourrait que votre dose de pms-TETRABENAZINE soit ajustée.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à pms-TETRABENAZINE sont les suivants :

- Signes et symptômes de parkinsonisme, tels que tremblements, difficulté à amorcer ou à maîtriser un mouvement, raideur corporelle, diminution des expressions faciales, difficulté à garder 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; les symptômes peuvent inclure des

étourdissements en se levant

- Étourdissements
- Augmentation du poids
- Augmentation de l'appétit

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Uniquement si l'effet est sévère	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)		✓	
	Parkinsonisme (les symptômes peuvent inclure tremblements, difficulté à amorcer ou à maîtriser un mouvement, raideur corporelle, diminution des expressions faciales, difficulté à garder l'équilibre, troubles d'élocution)		✓	
	Acathisie (sentiment d'agitation et incapacité à s'asseoir ou à rester debout)	✓		
	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 PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	État de confusion, état de conscience réduit, forte fièvre, battements cardiaques rapides ou irréguliers, transpiration abondante ou rigidité musculaire marquée			✓*
	Symptômes associés à des troubles du rythme cardiaque, tels qu'étourdissements, palpitations (sensation de battements rapides, saccadés ou irréguliers), évanouissements ou convulsions			✓*
	Pensées de mort ou de suicide		✓*	

* 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 de pms-TETRABENAZINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée des enfants.

- Conservez pms-TETRABENAZINE à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.
- Maintenez le contenant bien fermé.
- Si votre médecin vous dit d'arrêter de prendre pms-TETRABENAZINE, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de pms-TETRABENAZINE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), ou en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmascience inc.
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 28 août 2020