

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה,
חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר:

<u>שם התכשיר</u>	<u>מספר רישום</u>
AUSTEDO 6 MG	166.57.36154.00
AUSTEDO 9 MG	166.58.36155.00
AUSTEDO 12 MG	166.59.36156.00

Contains:

Deutetrabenazine 6mg, 9mg, 12mg

עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

AUSTEDO is indicated in adults for the treatment of:

- Chorea associated with Huntington's disease
- Tardive dyskinesia

ברצוננו להודיע שבפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות **באדום** והסרות מידע כטקסט מחוק):

עדכונים בעלון לרופא

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

The dose of AUSTEDO is determined individually for each patient based on reduction of chorea or tardive dyskinesia and tolerability. When first prescribed to patients who are not being switched from tetrabenazine (a related VMAT2 inhibitor), the recommended starting dose of AUSTEDO is ~~6 mg administered orally once daily for patients with Huntington's disease and~~ 12 mg per day (6 mg twice daily) for patients with Huntington's disease or tardive dyskinesia.

- The dose of AUSTEDO may be increased at weekly intervals in increments of 6 mg per day to a maximum recommended daily dosage of 48 mg.
- Placebo-controlled clinical trials demonstrated that the average daily dose after titration was 40 mg per day for patients with Huntington's disease and 38.3 mg per day for patients with tardive dyskinesia [see Clinical Trials (14.1, 14.2)].
- Administer total daily dosages of 12 mg or above in two divided doses.
- Administer AUSTEDO with food [see Clinical Pharmacology (12.3)].
- Swallow AUSTEDO whole. Do not chew, crush, or break tablets.



- For patients at risk for QT prolongation, assess the QT interval before and after increasing total AUSTEDO dosage above 24 mg per day [see *Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7.2)*].

[...]

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.3 QTc Prolongation

AUSTEDO may prolong the QT interval, but the degree of QT prolongation is not clinically significant when AUSTEDO is administered within the recommended dosage range [see Clinical Pharmacology (12.2)].

~~Tetrabenazine, a closely related VMAT2 inhibitor, causes an increase (about 8 msec) in the corrected QT (QTc) interval.~~

~~A clinically relevant QT prolongation may occur in some patients treated with AUSTEDO who are CYP2D6 poor metabolizers or are co-administered a strong CYP2D6 inhibitor [see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)].~~

~~For patients who are CYP2D6 poor metabolizers or are taking a strong CYP2D6 inhibitor, dose reduction may be necessary [see Dosage and Administration (2.3, 2.4)]. The use of AUSTEDO in combination with other drugs that are known to prolong QTc may result in clinically significant QT prolongations [see Drug Interactions (7.2)].~~

~~For patients requiring AUSTEDO doses greater than 24 mg per day who are using AUSTEDO with other drugs known to prolong QTc, assess the QTc interval before and after increasing the dose of AUSTEDO or other medications that are known to prolong QTc.~~

AUSTEDO should ~~also~~ be avoided in patients with congenital long QT syndrome and in patients with a history of cardiac arrhythmias. Certain circumstances may increase the risk of the occurrence of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including (1) bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval.

7. DRUG INTERACTIONS

[...]

7.2 Drugs that Cause QTc Prolongation

~~Tetrabenazine, a closely related VMAT2 inhibitor, may cause an increase in the corrected QT (QTc) interval. Clinically relevant QT prolongation may also occur with AUSTEDO [see Warnings and Precautions (5.3), Clinical Pharmacology (12.2)].~~

~~For patients requiring AUSTEDO doses above 24 mg per day, who are using AUSTEDO in combination with other drugs known to prolong QTc, assess the QTc interval before and after increasing the dose of AUSTEDO or other medications that are known to prolong QTc. Drugs known to prolong QTc include antipsychotic medications (e.g.,~~



~~chlorpromazine, haloperidol, thioridazine, ziprasidone), antibiotics (e.g., moxifloxacin), Class 1A (e.g., quinidine, procainamide), and Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications.~~

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At the maximum recommended dose, AUSTEDO does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. An exposure-response analysis on QTc prolongation from a study in extensive or intermediate (EM) and poor CYP2D6 metabolizers (PM) showed that a clinically-relevant effect can be excluded at exposures following single doses of 24 and 48 mg of AUSTEDO.

~~The effect of a single 12-mg or 24-mg dose of AUSTEDO on the QT interval was studied in a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in healthy male and female subjects with moxifloxacin as a positive control. At 24 mg, AUSTEDO caused an approximately 4.5 msec mean increase in QTc (90% CI: 2.4, 6.5 msec). Effects at higher exposures to AUSTEDO or its metabolites have not been evaluated.~~

[...]

12.3 Pharmacokinetics

After oral dosing up to 25 mg, plasma concentrations of deutetrabenazine are generally below the limit of detection because of the extensive hepatic metabolism of deutetrabenazine. ~~to the active deuterated dihydro metabolites (HTBZ), α -HTBZ and β -HTBZ.~~

Systemic exposure (C_{max} and AUC) for the active metabolites increased proportionally to dose. Linear dose dependence of C_{max} and AUC was observed for the active metabolites following single or multiple doses of deutetrabenazine (6 mg to 24 mg and 7.5 mg twice daily to 22.5 mg twice daily).

Absorption

Following oral administration of deutetrabenazine, the extent of absorption is at least 80%. ~~Plasma concentrations of deutetrabenazine are generally below the limit of detection after oral dosing.~~ Peak plasma concentrations (C_{max}) of deuterated α -HTBZ and β -HTBZ are reached within 3 to 4 hours after dosing.

[...]

Elimination

AUSTEDO is primarily renally eliminated in the form of metabolites.

The half-life of the active deuterated α -HTBZ, β -HTBZ, and total (α + β)-HTBZ from deutetrabenazine is approximately 9 to 10 hours, 12 hours, 7.5 hours, and 9 to 11 hours, respectively.

The ~~median~~ clearance values (CL/F) of the α -HTBZ, and the β -HTBZ metabolites of AUSTEDO are approximately 65 L/hour and 200 L/hour, respectively, for a 70 kg HD or TD patient with.



[functional CYP2D6 metabolism in the fed state 47 L/hour and 70 L/hour, respectively, in the Huntington's disease patient population.](#)

[...]

עדכונים בעלון לצרכן

2. לפני השימוש בתרופה

[...]

ילדים ומתבגרים:

לא קיים מידע לגבי בטיחות ויעילות השימוש בתכשיר זה בילדים ובמתבגרים.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות:

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח.

- תרופות המעכבות את פעילות האנזים הנקרא CYP2D6 (כגון פרוקסיטין, פלואקסטין, כינידין ובופרופיון).
- תרופות המאריכות את מקטע ה-QT (הנראה בבדיקת א.ק.ג.) שכוללות:
 - ⊖ תרופות אנטי-פסיכוטיות מסוימות (כגון כלרפרומאזין, הלופרידול, תיורידאזין, זיפראסידון).
 - ⊖ תרופות אנטיביוטיות מסוימות (כגון מוקסיפלוקסצין).
 - ⊖ תרופות נוגדות הפרעת קצב מסוימות (כגון כינידין, פרוקאינאמיד, סטלול, אמידורון).

[...]

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

המינון ההתחלתי המקובל של אוסטדו בדרך כלל הוא 6 מ"ג פעמיים ביום (סה"כ 12 מ"ג ביום). ניתן להעלות את המינון במונחים של 6 מ"ג ליום כל שבוע, תלוי בהפחתת התסמינים של כוראיה או של הפרעת תנועה מאוחרת והסבילות שלך לתרופה, עד למינון מירבי מומלץ של 48 מ"ג ביום.

4. תופעות לוואי

אוסטדו עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, כולל:

[...]

- דיכאון ומחשבות אובדניות או נקיטת פעולות אובדניות באנשים עם מחלת הנטינגטון.
- דופק לא סדיר (הארכת מקטע QT). אוסטדו מעלה את הסיכון לשינויים מסוימים בפעילות ההולכה החשמלית של ליבך. שינויים אלו עלולים לגרום לדופק חריג באופן מסוכן. נטילת אוסטדו עם תרופות מסוימות עלולה להגביר סיכון זה.
 - ⊖ אם אתה בסיכון להארכת מקטע QT, הרופא שלך צריך לבדוק את ליבך לפני ואחרי העלאת המינון של אוסטדו מעל 24 מ"ג ליום.

[...]

העלון לצרכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות <https://israeldrugs.health.gov.il> וניתן לקבלו מודפס ע"י פניה לחברת טבע.