

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitoman 25 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina.

Excipientes: Lactosa monohidrato (64 mg), almidón de maíz (33 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de color beige-amarillento, cilíndricos, biplanos, con borde biselado, ranurados y con la marca “CL25”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Trastornos del movimiento asociados a Corea Huntington.

4.2. Posología y forma de administración

Los comprimidos se administran por vía oral.

Adultos

Trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington

Las dosis y forma de administración pueden ser variables por lo que se facilitan pautas orientativas.

Se recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día. Esta dosis puede aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día o bien si se alcanza el límite de tolerancia marcado por efectos no deseados, cualquiera que sea la dosis.

Si no se observa mejoría a la dosis máxima dentro de los siete días siguientes, es poco probable que el tratamiento sea beneficioso para el paciente, ni aumentando la dosis ni prolongando la duración del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada, si bien, se ha administrado Nitoman a pacientes de edad avanzada a dosis normales, sin efecto dañino aparente.

Pacientes con insuficiencia renal

Si se administra tetrabenazina a pacientes con una función renal disminuida, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja.

Pacientes con insuficiencia hepática

Si se administra tetrabenazina a pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Nitoman en la población pediátrica para el tratamiento de Corea de Huntington.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo (tetrabenazina) o alguno de los excipientes,
- pacientes que han intentado suicidarse,
- pacientes con depresión sin tratar o mal controlada clínicamente,
- durante la lactancia,
- tetrabenazina no debe administrarse en las dos semanas posteriores al tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8),
- pacientes con insuficiencia hepática, con escala Child-Pugh de 5 a 9,
- en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5),
- pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5),
- en pacientes con parkinsonismo y síndrome hipocinético rígido (parkinsonismo).
- uso en niños.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe ajustar la dosis de tetrabenazina para determinar la dosis más adecuada para cada paciente. Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que los metabolitos de tetrabenazina α -HTBZ y β -HTBZ son sustratos del CYP2D6 (ver sección 5.2). Por lo tanto, la dosificación puede verse afectada por el estado del metabolizador CYP2D6 del paciente y por la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes de CYP2D6 (ver sección 4.5).

Cuando se prescribe por primera vez, se debe valorar lentamente el tratamiento con Nitoman durante varias semanas para permitir la identificación de la dosis que reduzca la corea y sea bien tolerada. Si la reacción adversa no desaparece o no disminuye se debe considerar interrumpir el tratamiento con Nitoman.

Una vez se ha alcanzado una dosis estable, el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en el contexto de la patología subyacente del paciente y su medicación concomitante (ver sección 4.5).

Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos:

Depresión/Suicidio

Nitoman puede causar depresión o empeorar la depresión preexistente. Se han notificado casos de pensamientos y comportamiento suicidas en pacientes que toman este medicamento. Se debe tener especial precaución en el tratamiento de pacientes con un historial de depresión o intentos previos de suicidio o pensamientos suicidas (ver sección 4.3).

Los pacientes se deben monitorizar estrechamente por la aparición de estas reacciones adversas y los pacientes y sus cuidadores deben ser informados de los riesgos y formados para informar de cualquier cosa a su doctor inmediatamente.

Si la depresión o los pensamientos suicidas se producen, se pueden controlar reduciendo la dosis de tetrabenazina y/o iniciando el tratamiento con antidepresivos. Si la depresión o los pensamientos suicidas son profundos, o persisten, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Nitoman y el comienzo del tratamiento con antidepresivos.

Ira y agresividad

Hay un riesgo potencial de que se produzcan comportamientos con ira y agresividad o empeoren en los pacientes que toman tetrabenazina con una historia de depresión u otra enfermedad psiquiátrica.

Parkinsonismo

Nitoman puede inducir parkinsonismo y agravar los síntomas preexistentes de la enfermedad de Parkinson. Se debe ajustar clínicamente la dosis de Nitoman para minimizar los efectos secundarios.

Discinesia tardía

La tetrabenazina es agente que produce la depleción de monaminas a nivel central, lo cual puede generar síntomas extrapiramidales y teóricamente causar discinesia tardía en humanos.

Síndrome Neuroléptico Maligno

Se ha notificado la aparición del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en pacientes tratados con la tetrabenazina. Este síndrome también puede aparecer inmediatamente después de comenzar el tratamiento, tras aumentar la dosis o en caso de tratamientos prolongados. Las características clínicas de SNM incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, niveles de conciencia alterados y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Puede incluir signos adicionales como aumento de la creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria, rabdomiolisis y fallo renal agudo. Si se sospechase la existencia de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Nitoman e instaurar las medidas de soporte adecuadas.

Si el paciente requiere tratamiento con tetrabenazina después de recuperarse de un SNM, se debe considerar cuidadosamente la potencial reintroducción del tratamiento. Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente, ya que se han informado de SNM recurrentes.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática, se puede reducir sustancialmente el metabolismo de primer paso de la tetrabenazina.

Prolongación del intervalo QTc

Tetrabenazina produce una ligera prolongación del intervalo corregido QT (sobre 8 msg). Se debe tener precaución cuando se administre tetrabenazina con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, y en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del QT y un historial de arritmias cardíacas (ver sección 4.5).

Enfermedad cardíaca

La tetrabenazina no ha sido evaluada en pacientes con una historia reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable.

Acatisia, inquietud nerviosa, agitación

Se debe monitorizar a los pacientes que toman tetrabenazina por la presencia de acatisia y también por los signos y síntomas de inquietud nerviosa y agitación, ya que estos pueden ser indicadores del desarrollo de acatisia. Si el paciente desarrolla acatisia se debe reducir la dosis de tetrabenazina. Algunos pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento.

Sedación y somnolencia

La sedación es el efecto adverso dosis limitante más frecuente de la tetrabenazina. Se debe avisar a los pacientes sobre la realización de actividades que requieren alerta mental, tales como usar un vehículo de motor o manejar maquinaria peligrosa, hasta que no tengan la dosis de mantenimiento y conozcan cómo les afecta el medicamento.

Hipotensión ortostática

La tetrabenazina puede inducir hipotensión postural a dosis terapéuticas y síntomas que pueden incluir mareo postural y síncope. Se debe considerar esto en pacientes que pueden ser vulnerables a la hipotensión o sus efectos. Se debe considerar la monitorización de los signos vitales de pie, en pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

Hiperprolactinemia

La tetrabenazina aumenta las concentraciones séricas de prolactina en humanos. Tras la administración de 25 mg a voluntarios sanos, los picos de los niveles de prolactina plasmática aumentaron de 4 a 5 veces. Los experimentos en cultivos tisulares indican que aproximadamente una tercera parte de los cánceres de pecho en humanos son dependientes de prolactina *in vitro*, un factor de importancia potencial si se considera la tetrabenazina para pacientes con cánceres de pecho previamente detectados. Aunque la amenorrea, galactorrea, ginecomastia y la impotencia pueden ser causadas por un aumento de las concentraciones de prolactina en suero, se desconoce el significado clínico de las concentraciones de prolactina en suero para la mayoría de los pacientes.

El incremento crónico en los niveles séricos de prolactina (aunque no evaluados en el programa de desarrollo de tetrabenazina) se ha asociado con bajos niveles de estrógenos y un aumento del riesgo de osteoporosis. Si hay una sospecha clínica de hiperprolactinemia sintomática, se debe realizar el correspondiente test y se debe considerar la interrupción del tratamiento con tetrabenazina.

Unión a la melanina de los tejidos

Ya que la tetrabenazina o sus metabolitos se unen a la melanina que contienen los tejidos, se podría acumular en estos tejidos mucho tiempo. Esto aumenta la posibilidad de que la tetrabenazina pueda causar toxicidad en estos tejidos tras un uso continuado. Se desconoce la relevancia clínica de la unión de la tetrabenazina a la melanina de los tejidos. Aunque no hay recomendaciones específicas para la monitorización oftálmica periódica, los médicos deben considerar la posibilidad de efectos oftalmológicos tras una larga exposición.

Ensayos de laboratorio

No se han notificado cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio en los ensayos con tetrabenazina. En los ensayos controlados, la tetrabenazina provocó un pequeño incremento medio de los valores de laboratorio de ALT y AST en comparación con el placebo.

Información importante sobre alguno de los componentes del medicamento

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han desarrollado estudios de interacción *in vivo*. Se conoce parcialmente las enzimas responsables del metabolismo de tetrabenazina. Los estudios *in vitro* indican que la tetrabenazina puede ser un inhibidor de CYP2D6 y por tanto puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados vía CYP2D6, p. ej., metoprolol, amitriptilina, imipramina, haloperidol y risperidona.

Pacientes que toman inhibidores de CYP2D6

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* indican que los metabolitos de la tetrabenazina, α -DTBZ y β -DTBZ son sustratos del CYP2D6. Se debe tener precaución cuando se administre un inhibidor de CYP2D6 (como fluoxetina, paroxetina, quinidina, duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina) a un paciente que ya está recibiendo una dosis estable de tetrabenazina y se debe considerar la reducción de la dosis de tetrabenazina. No se ha evaluado el efecto de inhibidores de CYP2D6 moderados o débiles, como duloxetina, terbinafina,

amiodarona o sertralina. Otros inhibidores del citocromo P450: en base a los estudios *in vitro*, no es frecuente una interacción clínicamente significativa entre tetrabenazina y otros inhibidores de P450

Levodopa

Tetrabenazina inhibe la acción de la levodopa y puede reducir sus efectos.

Inhibidores de la monoamino oxidasa

No se debe administrar tetrabenazina con IMAOs debido al riesgo de posibles interacciones graves que resultan en crisis hipertensiva (ver secciones 4.3). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con IMAO y el inicio del tratamiento con tetrabenazina.

Uso concomitante de fármacos neurolépticos

Las reacciones adversas asociadas con tetrabenazina, tales como prolongación del QTc, SNM y trastornos extrapiramidales, puede exagerarse por el uso concomitante de antagonistas de dopamina. Existe una potencial depleción significativa de dopamina cuando se administra tetrabenazina concomitantemente con agentes neurolépticos (p. ej., haloperidol, clorpromazina, metoclopramida, etc.) y se deben monitorizar clínicamente los pacientes para el desarrollo de parkinsonismo.

Fármacos antihipertensivos y betabloqueantes

El uso conjunto de tetrabenazina con fármacos antihipertensivos y beta bloqueantes puede aumentar el riesgo de hipotensión ortostática.

Interacción con depresores del SNC

Se debe considerar la posibilidad de efectos sedativos sinérgicos cuando la tetrabenazina se usa en asociación con depresores del SNC (incluyendo alcohol, neurolépticos, hipnóticos y opioides).

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementan el intervalo QTc, incluyendo fármacos antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacino, moxifloxacino) y fármacos antiarrítmicos clase I y II (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol).

Reserpina

Está contraindicado el uso concomitante de tetrabenazina y reserpina (ver sección 4.3). La reserpina se une irreversiblemente a VMAT2 y la duración de sus efectos es de varios días. Se debe tener precaución por tanto cuando se le cambia a un paciente de reserpina a tetrabenazina. El médico debe esperar a que aparezca la corea antes de administrar tetrabenazina para evitar la sobredosis y una mayor depleción de serotonina y norepinefrina en el SNC. Ya que los efectos de la reserpina se pueden prolongar, se debe tener juicio clínico y la precaución para determinar el tiempo de interrupción antes de comenzar el tratamiento con tetrabenazina.

Digoxina

La digoxina es un sustrato de la glicoproteína P. Un estudio en voluntarios sanos mostró que la tetrabenazina (25 mg dos veces al día durante 3 días) no afecta a la biodisponibilidad de la digoxina, lo que sugiere que a esta dosis, la tetrabenazina no afecta a la glicoproteína P en el tracto intestinal. Los estudios *in vitro* tampoco sugieren que la tetrabenazina o sus metabolitos sean inhibidores de la glicoproteína P.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la utilización de tetrabenazina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se recomienda utilizar Nitoman durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se desconoce el efecto de Nitoman durante el parto en seres humanos.

Lactancia

Se desconoce si la tetrabenazina o sus metabolitos se eliminan por la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Nitoman está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

En los estudios en animales con tetrabenazina, no existe evidencia del efecto durante el embarazo o supervivencia en el útero. Se aumentaron la duración de los ciclos femeninos y se observó un retraso en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nitoman sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes que Nitoman puede causar somnolencia y por tanto, afectar a su capacidad de realizar tareas específicas (conducir, utilizar maquinaria, etc) en un grado que dependerá de la dosis y de la susceptibilidad de cada individuo.

4.8. Reacciones adversas

En un 45 % de los casos, las reacciones adversas que ocurren están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, depresión (la cual esta asociada con pensamientos y comportamientos suicidas) y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $\leq 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).

Infecciones e infestaciones:

Muy rara: neumonía

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy rara: leucopenia

Trastornos psiquiátricos:

Muy frecuente: depresión

Frecuente: agitación, ansiedad, confusión, insomnio

Muy rara: agresividad, ira, ideación suicida, intento de suicidio

Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa, nerviosismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy rara: disminución del apetito, deshidratación

Frecuencia no conocida: incremento del apetito.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación

Muy rara: síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Frecuencia no conocida: ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo

Trastornos oculares:

Muy raras: crisis oculogiras, fotofobia

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: bradicardia

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo:

Muy rara: sarpullido, prurito, urticaria

Frecuencia no conocida: hiperhidrosis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia

Exploraciones complementarias:

Muy rara: disminución de peso

Frecuencia no conocida: incremento de peso

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Muy rara: caídas

En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). Este se puede producir después de que se inicie el tratamiento, tras cambios en la dosis o después de un tratamiento prolongado. Los síntomas principales son trastornos mentales, rigidez, hipertermia, disfunción autonómica elevados niveles de creatinina fosfoquinasa. Si se sospecha de la existencia de SNM, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Nitoman y se debe instaurar el tratamiento de soporte adecuado (ver sección 4.4).

Para evitar el riesgo de interacciones potencialmente graves que aparecen en forma de crisis hipertensiva, deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y la iniciación del tratamiento con tetrabenazina, así como entre la interrupción del tratamiento con tetrabenazina y el inicio del tratamiento con el IMAO.

Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los síntomas asociados a una sobredosis incluyen: distonía aguda, crisis oculogiras, náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, hipotensión, confusión, alucinación, hipotermia, sedación, enrojecimiento y temblor.

Se debe interrumpir el tratamiento con Nitoman y se debe iniciar el tratamiento sintomático.

El tratamiento debe consistir en utilizar aquellas medidas para el manejo de sobredosis con fármacos activos a nivel del SNC. Se recomiendan medidas generales de soporte y sintomáticas. Se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. En el manejo de la sobredosis, se debe considerar la participación de múltiples fármacos. Para el tratamiento de cualquier sobredosis, el médico debe considerar contactar con el Servicio de Información Toxicológica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX06

Mecanismo de acción

La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC).

Se diferencia de la reserpina por su acción específica sobre el SNC, por una menor actividad periférica y por una menor duración de acción.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que la tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (Transportador Vesicular de monoaminas). La tetrabenazina tiene una mayor afinidad por VMAT2, que se localiza principalmente a nivel del SNC, que por el VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de trastornos motores hiperkinéticos asociados a Corea de Huntington.

La eficacia y seguridad de tetrabenazina en el tratamiento de los trastornos motores asociados a la Corea de Huntington se ha evaluado en cinco estudios clínicos aleatorizados. El estudio principal, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se realizó con 84 pacientes, que fueron tratados con dosis de 12,5 mg de tetrabenazina hasta un máximo de 100 mg diarios (n=54) o placebo (n=30) durante 12 semanas. En el grupo tratado con tetrabenazina se obtuvo una reducción significativa de 5 puntos en la subescala motora de la escala UHDRS (United Huntington Disease Rating Scale), en comparación con la reducción del grupo placebo de 1,5 puntos.

En un estudio retrospectivo de pacientes tratados con tetrabenazina a largo plazo con una duración media de 2,4 años, se observó una mejoría clínica de los síntomas motores en el 83% de los pacientes.

Otros trastornos motores hiperkinéticos:

La tetrabenazina ha sido también estudiada en una variedad de trastornos del movimiento, como mioclonía medular, distonías o hemibalismo. En estas patologías las dosis utilizadas variaron entre 37.5-200 mg/día (mioclonía) y 25-400 mg/día (distonía).

En *discinesia tardía* se han realizado estudios controlados, abiertos o retrospectivos, utilizando rangos de dosis entre 12.5 y 200 mg/día. Los estudios clínicos tuvieron una duración desde 7 días hasta 44 meses. Los estudios retrospectivos incluyeron pacientes que recibieron dosis entre 12,5 y 400 mg al día y alcanzaron una duración media de tratamiento con tetrabenazina de 28,9 meses.

En *Síndrome de Tourette* se han realizado estudios controlados, abiertos o retrospectivos, utilizando rangos de dosis entre 25 y 300 mg/día. Los estudios clínicos tuvieron una duración desde 12 días hasta 9 meses. Los estudios retrospectivos incluyeron pacientes que recibieron dosis entre 12,5 y 400 mg al día y alcanzaron una duración media de tratamiento con tetrabenazina de 28,9 meses.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de Corea de Huntington (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es baja y muy variable, porque sufre mayoritariamente efecto primer paso hepático. La biodisponibilidad de su principal metabolito, dihidrotetrabenazina, es del 80 %.

Tras la administración de dosis únicas de 12,5, a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima aumenta de forma proporcional a la dosis, indicando una cinética lineal. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a la hora y media.

Distribución

Se une a proteínas entre el 83-85 %. El volumen de distribución es alto.

Tras la administración normal no se ha observado que se produzca acumulación significativa.

Metabolismo o Biotransformación

Los metabolitos de tetrabenazina se forman a nivel hepático. Los datos *in vitro* han mostrado que la tetrabenazina se metaboliza principalmente vía CYP2D6. Se han encontrado nueve metabolitos en orina, 4 de ellos conjugados con ácido glucurónico. Los principales metabolitos de la tetrabenazina son α y β -dihidrotetrabenazina, ambos son activos. El AUC de α -dihidrotetrabenazina es 0,8-4,2 veces mayor (media de 2,9) que el AUC de β -dihidrotetrabenazina.

Eliminación

La eliminación de la tetrabenazina se realiza, mayoritariamente, a través de la orina, en forma de metabolitos (menos del 2 % de la tetrabenazina administrada se elimina de forma inalterada).

La semivida de eliminación de la α -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la β -dihidrotetrabenazina 2-4 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

En animales se han observado efectos neuronales y hormonales relacionados con la actividad farmacológica de la tetrabenazina.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

Los efectos observados a los niveles plasmáticos de los principales metabolitos en ratones, los cuales fueron varias veces mayores a los esperados a la dosis máxima recomendada en humanos, fueron un aumento en el peso del hígado y una disminución en el peso del timo, bazo, glándulas adrenales y corazón.

Tras la administración de tetrabenazina a ratas embarazadas, se observó un mayor número de crías nacidas muertas y crías con bajo peso al nacer a las dosis maternas tóxicas. Durante la lactancia hubo un porcentaje bajo de supervivencia, se observó un retardo en el crecimiento de las crías jóvenes y un número de crías mostró rasgos de desarrollo retardado. Parte de estos datos pueden justificarse por un cuidado materno insuficiente.

En cultivos de células de hámster solo se observó genotoxicidad a concentraciones citotóxicas. En vista de la concentración y la ausencia de cualquier efecto observable *in vivo*, estos hallazgos probablemente no son significativos para el uso de tetrabenazina en humanos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tetrabenazina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Talco

Estearato de magnesio

Oxido de hierro amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperature superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco y tapón a prueba de niños, de HDPE blanco, que contiene 112 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3, Irlanda.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.142

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022