

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tetmodis 25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 60,8 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Amarillo, redondo, con una ranura de partición en una cara y con la marca “TE25” en la otra.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tetmodis está indicado para el tratamiento de trastornos motores hiperkinéticos asociados a Corea de Huntington.

4.2. Posología y forma de administración

Los comprimidos se administran por vía oral. El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en trastornos hiperkinéticos.

Posología

Adultos

Corea de Huntington

La dosis y la administración son individuales para cada paciente; por lo tanto, sólo se proporciona una guía.

Se recomienda utilizar una dosis inicial de 12,5 mg con 1 a 3 tomas al día. Este valor puede ser incrementado en 12,5 mg cada 3 ó 4 días hasta que se observe el efecto óptimo o hasta que se produzcan efectos de intolerancia (sedación, parkinsonismo, depresión).

La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Si no se verifica una mejora con la dosis máxima en 7 días, es poco probable que el compuesto aporte un beneficio al paciente (ya sea mediante un aumento de la dosis o mediante una extensión de la duración del tratamiento).

Población de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, se han administrado dosis estándar de tetrabenazina a pacientes de edad avanzada sin aparentes efectos nocivos. Las reacciones

adversas con manifestaciones parkinsonianas son muy comunes en estos pacientes y pueden convertirse en un factor que limita la dosis.

Población pediátrica

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en población pediátrica.
No se recomienda realizar el tratamiento en niños.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- La tetrabenazina puede bloquear la acción de la reserpina. Por lo tanto, estas sustancias no deben tomarse de forma concomitante.
- Uso de inhibidores de la monoaminoxidasa
- Insuficiencia hepática
- Presencia de un síndrome rígido-hipocinético (parkinsonismo)
- Depresión no tratada o insuficientemente tratada. Pacientes que tienen intención de suicidarse.
- Lactancia
- Feocromocitoma
- Tumores dependientes de prolactina (por ejemplo, tumor pituitario o cáncer de mama)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La dosis de tetrabenazina debe ajustarse para determinar cuál es la 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 de la CYP2D6 (ver sección 5.2). Por eso la dosis que necesita el paciente puede verse influida por su velocidad de metabolización por la CYP2D6 y por medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de la CYP2D6 (ver sección 4.5).

Cuando se administra por primera vez, la dosis de tetrabenazina debe aumentarse lentamente durante varias semanas hasta identificar una dosis que reduzca la corea y que se tolere bien. Si el efecto adverso no se resuelve ni disminuye, deberá considerarse la decisión de interrumpir la administración de tetrabenazina.

Una vez alcanzada una dosis estable, esta debe ser reevaluada periódicamente en el contexto de la enfermedad subyacente del paciente y de los medicamentos concomitantes que recibe (ver sección 4.5).

Parkinsonismo

La tetrabenazina puede inducir parkinsonismo y exacerbar los síntomas preexistentes de la enfermedad de Parkinson. En tal caso se reducirá la dosis y deberá considerarse la decisión de interrumpir la administración de tetrabenazina si el efecto no desaparece.

Sedación y somnolencia

La sedación es el efecto adverso limitante de la actividad más frecuente de la tetrabenazina. Se debe advertir a los pacientes del peligro de llevar a cabo actividades que requieran alerta mental, como conducir o utilizar máquinas peligrosas, hasta que alcancen una dosis de mantenimiento de tetrabenazina y sepan cómo les afecta el fármaco.

Síndrome maligno neuroléptico

Se ha descrito la presencia de un síndrome maligno neuroléptico durante el uso de tetrabenazina y tras la interrupción abrupta del tratamiento.

El síndrome maligno neuroléptico es una rara complicación del tratamiento con tetrabenazina. Suele ocurrir al inicio del tratamiento, ante un cambio en la dosis o después de una terapia prolongada. Los principales

síntomas de este síndrome son: cambios mentales, rigidez, hipertermia, disfunción autonómica (sudoración, fluctuaciones de la presión arterial) y niveles elevados de creatinfosfoquinasa. Si se sospecha la presencia de un síndrome maligno neuroléptico, interrumpa inmediatamente la administración de tetrabenazina e inicie el tratamiento adecuado.

Prolongación del QTc

La tetrabenazina provoca un pequeño aumento (hasta 8 mseg) en el intervalo QT corregido. Debe ser administrada con precaución si se combina con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc o si se utiliza en pacientes con síndrome de QT largo congénito y con antecedentes de arritmias cardíacas (ver sección 4.5).

Depresión/Tendencias suicidas

La tetrabenazina puede causar depresión o empeoramiento de una depresión anterior. Se han notificado casos de ideas y conductas suicidas en pacientes tratados con este producto. Debe extremarse la precaución al tratar a pacientes con antecedentes de depresión o de ideas o intentos de suicidio (ver también sección 4.3). Se llevará un control estricto de la aparición de dichos acontecimientos adversos, se informará a los pacientes y a los cuidadores de los riesgos y se les indicará que deben informar inmediatamente a su médico en caso de duda.

Si se observan depresión o ideas suicidas, se pueden controlar mediante la reducción de la dosis de tetrabenazina o mediante el inicio de un tratamiento antidepresivo. Si la depresión o las ideas suicidas son profundas, o si persisten, deberá considerarse la decisión de interrumpir la administración de tetrabenazina e iniciar el tratamiento antidepresivo.

Existe el riesgo de que se dé una conducta irritable o agresiva en pacientes tratados con tetrabenazina que tengan antecedentes de depresión o de otras enfermedades psiquiátricas.

Inhibidores de la MAO

Los inhibidores de la MAO están contraindicados durante el tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.3), y debe interrumpirse su administración 14 días antes de iniciar el tratamiento con tetrabenazina.

Acatisia, inquietud y agitación

En pacientes tratados con tetrabenazina hay que controlar la presencia de síntomas extrapiramidales y de acatisia, así como de signos y síntomas de inquietud y agitación, porque pueden ser indicadores de que se está desarrollando una acatisia. Si un paciente presenta acatisia, se reducirá la dosis de tetrabenazina. En algunos casos será necesario interrumpir su administración.

Hipotensión ortostática

La tetrabenazina puede inducir hipotensión ortostática en dosis terapéuticas. Hay que tenerlo en cuenta en pacientes proclives a la hipotensión o a sus efectos. En pacientes proclives a la hipotensión se considerará la posibilidad de controlar las constantes vitales con el paciente en bipedestación.

Hiperprolactinemia

La tetrabenazina aumenta la concentración sérica de prolactina en los seres humanos. Tras la administración de 25 mg a voluntarios sanos, la concentración plasmática máxima de prolactina se multiplicó por 4 o por 5. Los experimentos realizados en cultivos de tejido indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos dependen de la prolactina *in vitro*, lo que puede ser importante si se plantea administrar tetrabenazina a una paciente con cáncer de mama. Aunque el aumento de la concentración sérica de prolactina puede causar amenorrea, galactorrea, ginecomastia e impotencia, se desconoce la trascendencia clínica de dicho aumento para la mayoría de los pacientes.

El aumento crónico de la concentración sérica de prolactina (aunque no se ha evaluado en el programa de desarrollo de tetrabenazina) se ha asociado a concentraciones bajas de estrógenos y a un aumento del riesgo de osteoporosis. En caso de sospecha clínica de hiperprolactinemia sintomática, se harán los análisis pertinentes y deberá considerarse la decisión de interrumpir la administración de tetrabenazina.

Unión a los tejidos que contienen melanina

Dado que la tetrabenazina o sus metabolitos se unen a los tejidos que contienen melanina, puede acumularse en estos tejidos con el tiempo, lo que aumenta la posibilidad de que la tetrabenazina cause toxicidad en ellos si se utiliza durante mucho tiempo. Se desconoce la trascendencia clínica de la unión de la tetrabenazina a los tejidos que contienen melanina.

Aunque no se han dictado recomendaciones específicas de control oftalmológico periódico, los prescriptores deben conocer la posibilidad de que se produzcan efectos oftalmológicos tras una exposición prolongada.

Interacciones farmacológicas

No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tetmodis no debe ser usado de forma concomitante con reserpina o inhibidores de la monoaminoxidasa.

La levodopa debe ser administrada con precaución ante la presencia de Tetmodis.

No se recomienda el uso concomitante con antidepresivos tricíclicos, alcohol, inhibidores del CYP2D6, opioides, agentes beta-bloqueantes, fármacos antihipertensivos, hipnóticos y neurolépticos.

No se han llevado a cabo estudios de interacción *in vivo* con tetrabenazina, y las enzimas metabolizadoras son en parte desconocidas. Los estudios *in vitro* indican que la tetrabenazina puede ser un inhibidor de CYP2D6 y, por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2D6.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que los metabolitos de la tetrabenazina α -DTBZ y β -DTBZ son sustratos de la CYP2D6. Los inhibidores de CYP2D6 (como fluoxetina, paroxetina, terbinafina, moclobemida y quinidina) pueden provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de α -HTBZ y β -HTBZ; por lo tanto, siempre deben combinarse con precaución. En estos casos, puede ser necesario reducir la dosis de tetrabenazina.

La tetrabenazina debe ser administrada con precaución si se utiliza junto con fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluidos medicamentos antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina, etc.), antibióticos (gatifloxacino, moxifloxacino, etc.) y antiarrítmicos de clase IA y III (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol, etc.).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto y el desarrollo postparto (ver sección 5.3). Los datos sobre el uso de tetrabenazina en mujeres embarazadas son escasos o nulos y se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Tetmodis no debe usarse durante el embarazo a menos que no haya otro tratamiento disponible.

Lactancia

La tetrabenazina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3). Si el tratamiento con tetrabenazina es necesario, la lactancia debe interrumpirse.

Fertilidad

En estudios con animales no hubo indicios de efecto en la gestación ni en la supervivencia *in utero*. Aumentó la duración del ciclo menstrual y se observó un retraso en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser informados de que Tetmodis puede causar somnolencia y, por lo tanto, puede modificar su rendimiento en tareas que requieren habilidad (capacidad de conducir vehículos, manejo de máquinas, etc.), con un efecto de diverso grado según la dosis y la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas aparecen presentadas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema y con su frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras ($< 1/10.000$)

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: depresión
Frecuentes: ansiedad, insomnio, confusión

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia (con dosis más altas), síndrome parkinsoniano (con dosis más altas)
Poco frecuentes: alteración en los niveles de consciencia
Raros: síndrome maligno neuroléptico (ver sección 4.4)

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: disfagia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: síntomas extrapiramidales severos como rigidez muscular, disfunción autonómica
Muy raros: daño muscular esquelético

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: hipertermia

Los datos disponibles no permiten estimar la incidencia de los siguientes efectos adversos:

Trastornos psiquiátricos: desorientación, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso: ataxia, acatisia, distonía, mareos, amnesia

Trastornos cardíacos: bradicardia

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática

Trastornos digestivos: dolor epigástrico, boca seca

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: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir somnolencia, sudoración, hipotensión e hipotermia. El tratamiento es sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos del sistema nervioso/código ATC: N07XX06

Los efectos centrales de Tetmodis se asemejan a los de la reserpina, aunque difieren de ellos porque tienen una menor actividad periférica y son de acción mucho más corta.

Los estudios en animales han mostrado que la tetrabenazina altera el metabolismo de aminas biogénicas (por ejemplo, serotonina y noradrenalina) y que esta actividad está limitada al cerebro. Se supone que este efecto de la tetrabenazina sobre las aminas en el cerebro explica los efectos clínicos en el cerebro.

La tetrabenazina inhibe la recaptación de monoaminas en terminales de las neuronas presinápticas del sistema nervioso central. El resultado es una depleción de monoaminas, incluida la dopamina. La depleción de la dopamina provoca hipocinesia y disminuye la severidad de la corea.

La tetrabenazina inhibe la recaptación de monoaminas en las terminales nerviosas sinápticas mediante una breve unión reversible al transportador vesicular de monoaminas (VMAT). VMAT2 transporta monoaminas especialmente en las neuronas periféricas y centrales, mientras que VMAT1 regula el transporte en tejidos cromafines periféricos. La tetrabenazina tiene mayor afinidad por VMAT2 que por VMAT1; por lo tanto, tiene un efecto corto, apenas periférico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La tetrabenazina se absorbe rápida e íntegramente tras su administración por vía oral. La ingesta de alimentos no afecta a su absorción.

Se ha demostrado en la clínica que una sola dosis de tetrabenazina se absorbe en gran medida ($\geq 75\%$) en el aparato digestivo.

La concentración plasmática de tetrabenazina disminuye rápidamente, con una semivida de 1,9 horas.

Biotransformación

La biodisponibilidad de la tetrabenazina es escasa y errática (del 4,9 % al 6 %). Parece que sufre un intenso metabolismo de primer paso. Los principales metabolitos, alfa-dihidrotetrabenazina (α -HTBZ) y beta-dihidrotetrabenazina (β -HTBZ), se forman por reducción.

Los principales metabolitos, α -HTBZ y β -HTBZ, son metabolizados principalmente por la enzima 2D6 del citocromo hepático P450. Los inhibidores de la CYP2D6 pueden aumentar la concentración plasmática de estos metabolitos.

Eliminación

La tetrabenazina se elimina prácticamente en su totalidad en forma metabolizada por la orina (solo el 2,1 % de la tetrabenazina se elimina intacto por la orina).

Linealidad/no linealidad

Tras la administración de dosis únicas de 12,5 a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva aumentaron en proporción a la dosis, lo que indica que la cinética es lineal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis repetidas, los efectos observados con tetrabenazina administrada por vía oral estuvieron relacionados con la depleción de los niveles centrales de monoaminas. Los síntomas frecuentes fueron hipoactividad, letargo, estrabismo u ojos cerrados. Se observaron efectos principalmente farmacológicos (por ejemplo, sedación), que fueron considerados como un factor que limita la dosis.

El potencial genotóxico de la tetrabenazina se ha investigado mediante una serie de pruebas convencionales. *In vitro*, la tetrabenazina mostró un resultado negativo para mutaciones puntuales y un resultado positivo para aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, a las concentraciones citotóxicas solamente. La tetrabenazina no fue genotóxica en un ensayo de aberración cromosómica *in vivo*; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis.

En un estudio sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz con exposiciones sistémicas inferiores a las observadas en la clínica no hubo indicios de efecto en la gestación ni en la supervivencia *in utero* en ratas. Aumentó la duración del ciclo menstrual y se observó un retraso en la fertilidad de las ratas hembra. La reproducción no se vio afectada en las ratas macho.

La tetrabenazina no fue embriotóxica ni teratogénica en conejos; sin embargo, la exposición sistémica observada fue inferior a la observada clínicamente. Los potenciales efectos embriotóxicos y teratogénicos también fueron estudiados de manera insuficiente en ratas. En un estudio peri/postnatal realizado en ratas, se observó un aumento en la mortalidad neonatal cuya causa se desconoce.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado
Monohidrato de lactosa
Talco
Óxido Férrico amarillo E172
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conserve el envase en su caja de cartón para protegerlo de la luz.
No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blanco redondo de polietileno de alta densidad, con tapón a rosca de polipropileno provisto de cierre inviolable a prueba de niños y desecante. 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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien, Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72730

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

Fecha de la primera autorización: 13 febrero de 2012

Fecha de la última renovación: 12 junio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021