

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tetrabenazina SUN 25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina.

Excipientes con efecto conocido:

25 mg: cada comprimido contiene 85,300 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido de 25 mg: comprimido no recubierto, de color amarillo, redondo, de cara plana, borde biselado, marcado con “179” en una cara y ranurado en la otra cara. El comprimido tiene un diámetro de 7 mm y un grosor de 2,3 mm a 2,7 mm.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

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 (medio comprimido) en 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 al día.

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).

Personas 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 realizado estudios controlados adecuados en población pediátrica. No se recomienda realizar el tratamiento en niños.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda administrar la mitad de la dosis inicial y efectuar un ajuste ascendente más lento de la dosis. Dado que no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe tener una precaución adicional en esos casos (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Forma de administración

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

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

Presencia de un síndrome rígido-hipocinético (parkinsonismo)

Depresión no tratada o tratada de manera inadecuada. Pacientes suicidas.

Lactancia

Feocromocitoma

Tumores dependientes de prolactina (por ejemplo, tumor pituitario o cáncer de mama)

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 tetrabenazina 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 tetrabenazina.

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).

Es posible que se produzcan reacciones adversas dependientes de la dosis, como sedación, depresión o síndrome rígido-hipocinético (parkinsonismo). En tales casos, debe reducirse la dosis y si los síntomas no desaparecen, deberá considerarse la decisión de interrumpir la administración de tetrabenazina.

Tetrabenazina debe ser administrado con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Depresión/Tendencias suicidas

Tetrabenazina 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 también 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 preocupación 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 tetrabenazina y el comienzo del tratamiento con antidepresivos.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa están contraindicados por lo que es necesario interrumpir su administración 14 días antes de que se inicie el tratamiento con tetrabenazina, y no deben utilizarse hasta que hayan pasado al menos 14 días tras interrupción del tratamiento con tetrabenazina para evitar potenciales interacciones graves (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8).

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.

Síndrome Neuroléptico Maligno

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) 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, y también se ha descrito tras una interrupción brusca.

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

Prolongación del intervalo 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).

Acatisia, inquietud nerviosa y 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; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

La tetrabenazina puede inducir hipotensión postural a dosis terapéuticas. 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.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tetrabenazina 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 tetrabenazina.

No se recomienda el uso concomitante con antidepresivos tricíclicos, alcohol, 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 inhibidores de CYP2D6 (como fluoxetina, paroxetina, terbinafina, moclobemida y quinidina) pueden provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo dihidrotetrabenazina; 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

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 (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Tetrabenazina no debe usarse durante el embarazo a menos que no haya otro tratamiento disponible.

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

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 (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser informados de que tetrabenazina 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 ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad, insomnio, confusión
	Muy raros	Ira Agresividad Intentos de suicidio Pensamientos suicidas
	Frecuencia no conocida	Desorientación, nerviosismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia no conocida	Apetito incrementado
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)
	Frecuencia no conocida	Ataxia, acatisia, distonía, mareos, amnesia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
	Frecuencia no conocida	Bradycardia, dolor epigástrico, boca seca
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Disfagia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento
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
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Aumento de peso

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

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 las constantes 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 del sistema nervioso/código ATC: N07XX06

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

Mecanismo de acción

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

La tetrabenazina tiene una biodisponibilidad baja y errática. Parece ser metabolizada extensamente en el metabolismo de primer paso. El principal metabolito, la hidroxitetrabenazina, se forma por reducción. Se puede detectar una pequeña cantidad de tetrabenazina inalterada en la orina. Según lo observado, la hidroxitetrabenazina es tan activa como la tetrabenazina en lo que respecta a la depleción de las aminas cerebrales, por lo que probablemente se trata del principal agente terapéutico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve o moderada aumenta la exposición y prolonga la semivida de la tetrabenazina e hidroxitetrabenazina (4 pacientes con una puntuación de 5-6 y 1 paciente con una puntuación de 9 en la escala de Child-Pugh). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

La tetrabenazina no mostró ningún potencial carcinogénico cuando se administró durante 26 semanas en el modelo de ratón heterocigótico p53 transgénico a dosis de hasta 30 mg/kg/día y en un estudio limitado en ratas macho, la tetrabenazina fue no carcinogénica cuando se administró durante 94 semanas a dosis de hasta 12 mg/kg/día.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano a exposiciones sistémicas por debajo de las observadas clínicamente, no hubo evidencias de efectos en el embarazo o supervivencia *in utero* en ratas. Se aumentó la duración del ciclo estral y se observó un retraso en la fertilidad de las ratas hembra. No se vió efectos sobre la reproducción en las ratas macho.

En los estudios de desarrollo embrio-fetal, no hubo evidencias de embriotoxicidad ni teratogenicidad en ratas o conejos. En un estudio peri/postnatal en ratas, se observó un aumento en la mortalidad neonatal y un retraso en la maduración de las crías, a exposiciones sistémicas por debajo de las observadas clínicamente. Estos efectos podrían ser efectos indirectos de un cuidado materno inadecuado o un efecto directo de la tetrabenazina en las crías.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra
Almidón de maiz
Glicolato de almidón sódico de patata

Talco
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tetrabenazina SUN se presenta en envase blanco redondo de polietileno de alta densidad, con tapón a rosca de polipropileno provisto de cierre a prueba de niños y desecante. Contiene 112 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022