

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tetrabenazina Aristo 25 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 63,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color amarillo, redondos, ranurados en una cara y con un diámetro aproximadamente de 7 mm y un grosor de 2,0 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tetrabenazina está indicado para:

- trastornos del movimiento asociados a Corea Huntington
- discinesia tardía de moderada a grave, que no ha respondido a otras medidas terapéuticas

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Las dosis y forma de administración pueden ser variables y deben ajustarse individualmente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Por tanto, para las dosis se facilitan pautas orientativas.

Una vez que se ha alcanzado una dosis estable de mantenimiento, se debe revisar el tratamiento a intervalos regulares en el contexto de la enfermedad subyacente y los medicamentos deben utilizarse concomitantemente (ver sección 4.5).

Trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington

Se recomienda una dosis inicial de 12,5 mg a 25 mg al día. Esta dosis puede aumentarse cada 4 ó 7 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. Debe considerarse la retirada del tratamiento con tetrabenazina.

Interrupción del tratamiento con tetrabenazina.

La interrupción con tetrabenazina se asocia con el retorno de corea (sin un empeoramiento significativo en comparación con la línea de base). Otras reacciones adversas a la retirada repentina del tratamiento son posibles pero poco probables y generalmente leves.

Discinesia tardía

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg al día y se aumentará según la respuesta del paciente.

Este medicamento debe suspenderse si no hay una mejoría clara en el cuadro clínico o si las reacciones adversas no pueden tolerarse.

No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 200 mg de tetrabenazina.

Reanudación del tratamiento

Después de la interrupción del tratamiento durante más de 5 días o la interrupción del tratamiento debido a un cambio en la condición médica del paciente o los medicamentos utilizados concomitantemente, la terapia con tetrabenazina debe volver a administrarse cuando se reanude. La dosis debe iniciarse con 12,5 mg dos veces al día, esperar 7 días y luego aumentar hasta 12,5 mg por día.

Si aparecen efectos adversos como acatisia, inquietud, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación intolerable, se debe suspender la valoración y reducir la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada (>65 años), si bien, se ha administrado Tetrabenazina a pacientes de edad avanzada a dosis normales (25 mg), sin efecto dañino aparente.

Insuficiencia hepática

Un estudio en pacientes con insuficiencia hepática ha demostrado la disminución notable del metabolismo de tetrabenazina a sus metabolitos con una C_{max} media más alta en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con pacientes sanos.

La semivida de eliminación de tetrabenazina y sus metabolitos se prolongó en pacientes con insuficiencia hepática.

Se desconoce el aumento de la exposición a otros metabolitos circulantes y la contribución de la tetrabenazina o estos metabolitos a la seguridad y eficacia.

Por tanto, tetrabenazina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática y una puntuación de Child-Pugh superior a 5 (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes que toman inhibidores de CYP2D6

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 influida por el estado del metabolizador CYP2D6 del paciente y por la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes de CYP2D6 (ver sección 4.5).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Tetrabenazina se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tomar con suficiente líquido (agua u otras bebidas no alcohólicas) y no deben masticarse.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (tetrabenazina) o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- pacientes que han intentado suicidarse;
- pacientes con depresión sin tratar o mal controlada clínicamente;
- tumores dependientes de prolactina, tales como tumor pituitario o cáncer de mama;
- en presencia de un feocromocitoma (tumor de la médula suprarrenal);
- durante la lactancia (ver sección 4.6);
- tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), concomitantemente o 14 días antes del tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.8);
- función hepática alterada
- pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5),
- en pacientes con parkinsonismo y síndrome hipocinético rígido (parkinsonismo).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depresión/Suicidio

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 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 tetrabenazina y el comienzo del tratamiento con antidepresivos.

Ira y agresividad

En pacientes con depresión o antecedentes de otras enfermedades psiquiátricas que toman tetrabenazina, existe un riesgo potencial de aparición o exacerbación de la ira y el comportamiento agresivo.

Parkinsonismo

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

Disfagia

La disfagia es un componente de la enfermedad de Huntington. Sin embargo, los medicamentos que reducen la transmisión dopaminérgica se han relacionado con dismotilidad esofágica y disfagia. La disfagia puede estar asociada con la neumonía por aspiración. En ensayos clínicos, algunos de los casos de disfagia se asociaron con neumonía por aspiración. Se desconoce si estos hechos estaban relacionados con el tratamiento.

Discinesia tardía

La disminución presináptica de la dopamina podría conducir teóricamente a una sensibilidad excesiva a la dopamina. La tetrabenazina es un agente que produce la depleción de monaminas a nivel central, lo cual puede generar síntomas extrapiramidales y teóricamente causar discinesia tardía en humanos.

Se han notificado casos de disquinesia tardía con tetrabenazina en la literatura y en la post-comercialización; por tanto, los médicos deben ser conscientes del posible riesgo. Si aparecen signos y

síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con tetrabenazina, se debe considerar la suspensión del medicamento.

Síndrome Neuroléptico Maligno

Se ha notificado la aparición del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en pacientes tratados con 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 tetrabenazina 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.

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).

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 alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) en comparación con el placebo.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

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, el síndrome neuroléptico maligno (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.

En casos individuales, se ha observado síndrome neuroléptico maligno.

Antihipertensivos y betabloqueantes

El uso concomitante de tetrabenazina con fármacos antihipertensivos y beta bloqueantes puede aumentar el riesgo de hipotensión ortostática (ver sección 4.4).

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). Ver sección 4.4.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementan el intervalo QTc, especialmente fármacos antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacino, moxifloxacino) y fármacos antiarrítmicos clase IA y III (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona). Ver sección 4.4.

Levodopa

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

No se han desarrollado estudios de interacción *in vivo*. Se conoce parcialmente las enzimas responsables del metabolismo de tetrabenazina. Los estudios *in vivo* 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).

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

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 (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se recomienda utilizar tetrabenazina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

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. Tetrabenazina 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 (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tetrabenazina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes que tetrabenazina 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

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.

Otras reacciones adversas potenciales se enumeran en la tabla a continuación. Los efectos son generalmente reversibles cuando se suspende el tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas se informa siempre que se conoce, pero la frecuencia de algunos efectos no se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Clasificación de órganos del sistema/ 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).
Infecciones e infestaciones					Neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Leucopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito			Deshidratación	Incremento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Agitación, ansiedad, confusión, insomnio			Agresividad, ira, ideación suicida, intento de suicidio	Desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación				Síndrome neuroléptico maligno	Ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo

Trastornos oculares					Crisis oculogiras, fotofobia	
Trastornos cardíacos						Bradicardia
Trastornos vasculares						Hipotensión postural, crisis hipertensivas
Trastornos gastrointestinales						Problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo					Sarpullido, prurito, urticaria	Hiperhidrosis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama						Ciclo menstrual irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Fatiga, debilidad, hipotermia
Exploraciones complementarias					Disminución de peso	Aumento de peso

Durante el uso prolongado, puede haber un aumento en el nivel de prolactina en plasma, que es reversible al suspender el tratamiento. Como resultado, pueden producirse galactorrea, amenorrea o ciclos menstruales irregulares, ginecomastia, dolor en los senos, aumento de tamaño de los senos, prolactinomas, trastornos orgásmicos e impotencia.

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 con sobredosis de tetrabenazina pueden incluir: 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 cardiaco y los signos vitales. En el manejo de la sobredosis, se debe considerar siempre 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.

A nivel sináptico, la tetrabenazina causa el deterioro reversible de las monoaminas en las vesículas presinápticas con la consiguiente reducción de la transmisión de impulsos. Este efecto farmacológico explica el beneficio terapéutico de la tetrabenazina en pacientes que sufren trastornos del movimiento hiperkinético.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente después de la ingestión oral. De acuerdo con los resultados de un estudio clínico realizado con 25 pacientes, su absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos. La tetrabenazina no está unida a las proteínas plasmáticas.

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.

Un estudio adicional con voluntarios sanos mostró una amplia absorción de tetrabenazina (> 75%) del tracto gastrointestinal después de la administración de una dosis oral única.

Biotransformación

El metabolismo de la tetrabenazina es complejo. Inicialmente, los principales metabolitos de la tetrabenazina son α y β - dihidrotetrabenazina, a partir de los cuales la mayoría de los metabolitos observados parecen estar formados por la O-desalquilación, hidroxilación y conjugación.

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). No se pudo observar una acumulación significativa después de la administración diaria.

La semivida de eliminación de la α -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 5 horas.

Los datos *in vitro* no mostraron evidencia de ninguna influencia clínicamente relevante sobre las enzimas hepáticas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones entre la tetrabenazina y los principios activos metabolizados por las enzimas del citocromo P450.

La enzima hepática CYP2D6 participa en la degradación de la dihidrotetrabenazina. Los inhibidores de CYP2D6 podrían prolongar el tiempo de permanencia de estos metabolitos en el plasma sanguíneo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis repetidas, la tetrabenazina administrada por vía oral fue generalmente bien tolerada en todas las especies animales probadas. La mayoría de los efectos observados están asociados con los parámetros farmacológicos del medicamento y estuvieron relacionados con la depleción de los niveles centrales de monoaminas.

Estos síntomas normalmente incluyen hipoactividad, letargo, estrabismo u ojos cerrados. Persisten durante varias horas después de la ingestión y afectan a la ingesta normal de alimentos en algunas especies a dosis altas, lo que conduce a un aumento o disminución de peso corporal.

En todas las especies de animales analizadas, se observaron efectos principalmente farmacológicos como la sedación, que fueron considerados como un factor que limita la dosis y es la reacción adversa más importante después de la administración oral de tetrabenazina.

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 (células CHO), a las concentraciones citotóxicas solamente. Sin embargo, estos efectos se observaron solo en presencia de la mezcla S9 y solo en concentraciones de tetrabenazina que eran tóxicas para las células. Sin embargo, la tetrabenazina no fue clastogénica a la dosis máxima tolerada (100 mg/kg/día) en la prueba de eritrocitos micronúcleos en células de mamíferos *in vivo* (ratas).

La tetrabenazina no causó un aumento en ningún tipo de tumor cuando se administró durante 26 semanas en el modelo de ratón heterocigoto p53 transgénico a dosis de hasta 30 mg/kg/día. En un estudio limitado en ratas macho, la tetrabenazina no fue carcinógena cuando se administró durante 94 semanas a dosis de hasta 12 mg/kg/día.

En estudios en ratas y conejos tratados con tetrabenazina durante la organogénesis, no se produjeron efectos embriotóxicos ni teratogénicos dentro del rango de dosis de maternotoxicidad. En un estudio peri/postnatal realizado en ratas, se observó un aumento en la mortalidad neonatal. Sin embargo, en función de la atención materna inadecuada observada en las madres y el patrón de muerte de las crías, los efectos observados en este estudio son atribuibles más bien a la atención materna inadecuada durante o inmediatamente después del nacimiento, que a un efecto directo de la tetrabenazina en la progenie.

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.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tetrabenazina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Talco
Estearato de magnesio
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

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

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84164

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021