

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Tetmodis comprimidos 25 mg

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: Tetrabenazina 25 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos amarillos, redondos, planos y ranurados en una de sus caras para poder partírlas.

El comprimido puede partirse en mitades iguales.

DETALLES CLÍNICOS**Indicaciones terapéuticas****Tratamiento de corea asociado con enfermedad de Huntington**

~~Tetmodis está indicado en los trastornos de la movilidad relacionados con afecciones orgánicas del sistema nervioso central, tales como Corea de Huntington, hemibalismo, Síndrome de Tourette y corea senil.~~

~~Tetmodis también está indicado para el tratamiento de la diskinesia tardía severa, si:~~

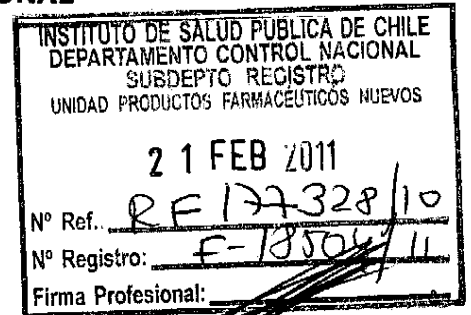
- ~~— La afección persiste a pesar de haberse discontinuado la terapia antipsicótica;~~
- ~~— La afección persiste a pesar de haberse discontinuado la terapia antipsicótica;~~
- ~~— El retiro de medicación antipsicótica no resulta una opción viable;~~
- ~~— La afección persiste pesar de haber reducido la dosificación de la medicación antipsicótica; o~~
- ~~— La afección persiste a pesar de haber hecho un cambio por una medicación antipsicótica atípica.~~

Posología y método de administración

Los comprimidos se administran por vía oral.

Adultos

En los pacientes con corea asociado con la enfermedad de Huntington, la dosificación correcta de tetrabenazina implica una cuidadosa titulación de la terapia, con el fin de determinar la dosis específica para cada paciente. La primera vez que se prescribe, debe titularse paulatinamente la dosis para identificar la más apropiada para uso crónico que controle la corea y a la vez sea bien tolerada. Las dosis superiores a 100 mg /día no se recomiendan para ningún paciente.



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref: RF177328/10

Reg. ISP N° F-18504/11

La dosis de tetrabenazina debe ser individualizada. La dosis de inicio debe ser de 12,5 mg administrada una vez en la mañana. Después de una semana, la dosis debe ser aumentada a 25 mg por día, administrando 12,5 mg dos veces al día. La dosis de tetrabenazina debe titularse lentamente a intervalos semanales de 12,5 mg, para permitir la identificación de una dosis que por una parte reduzca la corea y por otra sea bien tolerada. Si se requiere una dosis de 37,5 a 50 mg, debe ser administrada en un régimen de tres tomas diarias. La dosis simple máxima recomendada es de 25 mg. Si aparecen eventos adversos tales como akatisia, inquietud, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación intolerable, la titulación debe ser detenida y la dosis debe ser reducida. Si los eventos adversos persisten, se debería considerar la suspensión del tratamiento o iniciar otro tratamiento específico (ej: con antidepresivos).

Recomendaciones de dosificación sobre 50 mg/día

Los pacientes que requieran dosis superiores a 50 mg por día, deben ser sometidos a un análisis de genotipo par CYP2D6. la dosis de tetrabenazina debe ser individualizada.

Para metabolizadores extensivos e intermedios (pacientes que expresan CYP2D6)

A dosis sobre 50 mg por día, la dosis de tetrabenazina debe titularse cuidadosamente a intervalos semanales de 12,5 mg, para permitir la identificación de la dosis que reduce la corea y que además es bien tolerada. Las dosis sobre 50 mg por día deben ser administradas en un esquema de tres dosis. La dosis máxima recomendada diaria es de 100 mg y la dosis simple máxima recomendada es de 37,5 mg. Si aparecen eventos adversos tales como akatisia, inquietud, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad o sedación intolerable, la titulación debe ser detenida y la dosis debe ser reducida. Si los eventos adversos persisten, se debería considerar la suspensión del tratamiento o iniciar otro tratamiento específico (ej: con antidepresivos).

Metabolizadores pobres (pacientes que no expresan CYP2D6)

En pacientes que son metabolizadores pobres, la dosificación es similar a la de los metabolizadores extensivos, con la excepción que la dosis simple máxima recomendada es de 25 mg y la dosis máxima diaria recomendada es de 50 mg.

Discontinuación de tratamiento con tetrabenazina

El tratamiento con tetrabenazina puede ser discontinuado sin disminución de la dosis. Reparación de la corea puede ocurrir 12 a 18 horas después de la última dosis.

Reanudación del tratamiento.

Con posterioridad a una interrupción del tratamiento de más de cinco días, o a una interrupción debida a un cambio en las condiciones médicas del paciente o en la medicación concomitante, se debe titular nuevamente la dosis al reanudar el tratamiento. En caso de una interrupción de corto plazo (menos de cinco días), se puede reanudar el tratamiento con la dosis de mantención previa, sin necesidad de volver a titular.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

~~Trastornos orgánicos de la movilidad del sistema nervioso central~~

~~La dosificación y la administración pueden ser variables y dependen de cada paciente, por lo que se indican solamente a modo de guía u orientación.~~

~~Se recomienda comenzar con una dosis inicial de 25 mg tres veces al día, la cual se podrá aumentar cada tres o cuatro días de a 25 mg, salvo que se detectara la presencia de algún efecto indeseable.~~

~~La dosis diaria máxima es de 200 mg/día.~~

~~Si no hubiese mejoría alguna, con la administración de la dosis máxima en siete días, es poco probable que el compuesto resulte beneficioso para el paciente, ya sea por medio del aumento de la dosis o mediante la prolongación de la duración del tratamiento.~~

~~Diskinesia tardía~~

~~Se recomienda comenzar con una dosis inicial de 12,5 mg por día y ajustarla a posteriori, en función de la respuesta observada.~~

~~La medicación deberá discontinuarse si no se observara un beneficio notorio o si los efectos secundarios resultasen intolerables.~~

Adultos mayores

No se han realizado estudios específicos en adultos mayores. No obstante, la tetrabenazina ha sido administrada en pacientes de edad avanzada en dosis estándar sin que se haya observado que dicha droga afecte la salud de estos pacientes.

Niños

~~No está recomendado en niños. No obstante, la droga ha sido administrada en esta población de pacientes, sin que su salud se haya visto afectada.~~

La seguridad y eficacia de este medicamento en niños, no ha sido establecida.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con tendencia suicida o pacientes con depresión no tratada o inadecuadamente tratada.

Insuficiencia hepática

Pacientes con depresión que están en tratamiento con inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO).

En asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson.

Pacientes actualmente tratados con Reserpina. **Al menos deben esperarse 20 días después de suspender el tratamiento con reserpina, para iniciar el tratamiento con tetrabenazina**

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref: RF177328/10

Reg. ISP N° F-18504/11

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este producto farmacológico contiene 64 mg de lactosa por comprimido.

Se recomienda proceder con cautela en aquellos pacientes con problemas de tolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

La levodopa debe administrarse con cautela cuando se la utiliza con Tetmodis.

α -HTBZ y β -HTBZ son metabolizadas principalmente por CYP2D6. Paroxetina, que es un potente inhibidor de CYP2D6, aumenta marcadamente la exposición a estos metabolitos.

Los pacientes deben ser informados que el uso concomitante de alcohol o medicamentos sedantes pueden tener efectos aditivos y agravar la sedación y somnolencia.

Embarazo y lactancia

~~No existen pruebas suficientes que avalen la seguridad del fármaco en casos de embarazo en seres humanos, así como tampoco las hay en el caso de embarazos en animales. No obstante, esta droga ha sido ampliamente utilizada durante varios años sin que ello genere efectos observables sobre la salud.~~

~~La tetrabenazina se secreta en la leche materna humana y, por lo tanto, se debe evitar su uso en el caso de madres lactantes.~~

Tetrabenazina no tuvo efectos claros en el desarrollo embriofetal cuando se administra a ratas preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales de hasta 30 mg/kg/día (o 3 veces la dosis humana máxima recomendada de 100 mg/día en una base de mg/m²). Tetrabenazina no tuvo efectos en el desarrollo embriofetal cuando se administró a conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (o 12 veces la dosis humana máxima recomendada en una base de mg/m²).

Cuando tetrabenazina fue administrada a ratas hembra (dosis de 5, 15 y 30 mg/kg/día) desde el comienzo de la organogénesis y por el período de lactancia, se observó un aumento de nacimiento de crías muertas y de mortalidad postnatal con dosis de 15 y 30 mg/kg/día y un desarrollo retardado de las crías con todas las dosis. La dosis de no efecto para nacimiento de crías muertas y mortalidad postnatal fue 0,5 veces la dosis máxima humana recomendada en una base de mg/m².

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Tetrabenazina debe ser usada solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto

Trabajo de parto

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

El efecto de tetrabenazina sobre el trabajo de parto es desconocido.

Lactancia

No se sabe si tetrabenazina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Ya que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de serias reacciones adversas en lactantes, se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar tetrabenazina, considerando la importancia del medicamento para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

Se deberá advertir a los pacientes que Tetmodis puede causar somnolencia y, por lo tanto, podrá alterar el rendimiento en tareas calificadas, tales como la capacidad de conducir, operar maquinarias, etc., en distintos niveles, según la dosis administrada y la susceptibilidad del paciente en cada caso en particular.

Efectos indeseables

Los siguientes efectos indeseables se clasifican en función de los órganos que se ven afectados dentro de un sistema y la frecuencia con la cual se producen.

Muy frecuente	($\geq 1/10$)	
Frecuente	($\geq 1/100$)	a < 1/10)
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000$)	a < 1/100)
Infrecuentes	($\geq 1/10.000$)	a < 1/1.000)
Muy infrecuentes	(< 1/10.000)	

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Somnolencia, insomnio, depresión, ansiedad.

Frecuentes: Irritabilidad, disminución del apetito, reacción obsesiva.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: ~~Somnolencia (en las dosis más altas)~~, Acatisia

Frecuentes: Parkinsonismo, mareos, disartria, cefalea, problemas de equilibrio, marcha inestable.

Poco frecuentes: Alteración del nivel de conciencia

~~Infrecuentes: Depresión, síndrome similar a la enfermedad de Parkinson (en las dosis más altas)~~

Síndrome neuroléptico maligno (NMS por su sigla en inglés)

Ref: RF177328/10

Reg. ISP N° F-18504/11

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: ~~Trastornos digestivos~~ Náuseas.

Frecuentes: Vómitos

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Síntomas severos extrapiramidales que comprenden rigidez muscular, y disfunción autonómica

Muy infrecuentes: Daños en los músculos esqueléticos

Trastornos generales y afecciones relacionadas con el lugar en donde se administra la droga

Muy frecuentes: fatiga, caídas.

Frecuentes: Laceración (cabeza), equimosis

Poco frecuentes: Hipertermia

Trastornos respiratorios

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio alto.

Frecuentes: Respiración entrecortada, bronquitis.

Trastornos urinarios

Frecuentes: Disuria

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Sobredosis

Los signos y síntomas de sobredosis que se pueden presentar son somnolencia, sudoración, hipotensión e hipotermia. El tratamiento es sintomático.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Otros fármacos del sistema nervioso, código ATC: N07XX06

La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinonolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Los efectos principales de Tetmodis se asemejan bastante a los de la Reserpina. Sin embargo, Tetmodis se diferencia de esta última, dado que presenta una menor actividad periférica y actúa con mayor rapidez y una menor duración de acción.

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 de la proteína VMAT (Transportador Vesicular de MonoAminas). La tetrabenazina tiene 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.

Propiedades farmacocinéticas

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Absorción

La tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente (75%) a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es reducida y muy variable, debido a que se metaboliza extensivamente por el metabolismo de primer paso. El metabolito principal, hidroxitetrabenazina, se forma por reducción y posee una biodisponibilidad 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 de los metabolitos α -HTBZ y β -HTBZ, se alcanza entre 1 hora $\frac{1}{2}$ y 1 hora y media después de la administración. α -HTBZ y β -HTBZ son posteriormente metabolizados a otro metabolito importante; o-dealquil-HTBZ para el cual alcanza la C_{máx} 2 horas después de la administración.

Distribución

Se une a proteínas entre 82 – 85%. El volumen de distribución es alto. Tras la administración normal no se ha visto que produzca acumulación significativa.

Metabolismo

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

Ref: RF177328/10

Reg. ISP N° F-18504/11

Eliminación

La eliminación de la tetrabenazina se realiza, mayoritariamente, a través de la orina, de forma de metabolitos (menos del 2% de la tetrabenazina se elimina en forma inalterada). La vida media de eliminación de la α dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la de β dihidrotetrabenazina 2-4 horas.

Datos preclínicos de 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 sólo 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.~~

Tetrabenazina y sus metabolitos α -HTBZ y β -HTBZ fueron negativos en el ensayo de mutación reversa bacteriana *in Vitro*. Tetrabenazina fue clastogénica en el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hamster chino, en presencia de activación metabólica. α -HTBZ y β -HTBZ fueron clastogénicos en el ensayo de aberración cromosómica en células de pulmón de hamster chino, en presencia o ausencia de activación metabólica. Se efectuaron ensayos de micronúcleo en ratas macho y hembra y en ratón macho. Tetrabenazina fue negativo en ratón y ratas macho, pero en ratas hembra el resultado fue dudoso.

No se han efectuado estudios de desarrollo embrionario temprano y de fertilidad con tetrabenazina.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Almidón de maíz, pregelatinizado
Monohidrato de lactosa
Talco, micronizado
Óxido de hierro, amarillo
Estearato de magnesio vegetal

Vida útil

30 meses

Precauciones especiales de almacenamiento

No almacenar a más de 25° C.

Naturaleza y contenido del envase

Frascos de color blanco con tapa a rosca con 112 comprimidos.

Precauciones especiales para el desecho <y otro tipo de manipulación>

No existen requisitos especiales.

TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

Axon Pharma Productos Farmacéuticos S.A.

EMPRESAS QUE PARTICIPAN EN LA ELABORACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE TETMODIS

Elaborado por:

Trommsdorff GmbH & Co. KG.

Trommsdorffstr. 2-6, 52475 Alsdorf, Alemania.

Bajo licencia de:

Orpha Trade GmbH.

Wintergasse 85/1B, 3002 Purkerdorf, Austria.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Importado por:

Axon-Pharma Productos Farmacéuticos Ltda.

Av. Condell 376, Providencia, Santiago, Chile.

NÚMERO DE REGISTRO

F-xxxxx/xx

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero ~~2010~~ **2011**.