

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tetrabenazine Walter Ritter 25 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg de tétrabénazine.

Excipient à effet notoire :
chaque comprimé contient 60,8 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé jaune, rond avec une barre de cassure sur une face et la mention « TE25 » gravée sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tetrabenazine Walter Ritter est indiqué pour le traitement des troubles moteurs hyperkinétiques de la chorée de Huntington.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés sont destinés à une administration par voie orale. Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des mouvements anormaux.

Posologie

Adultes

Chorée de Huntington

Le dosage et l'administration sont individuels, les recommandations suivantes ne sont données qu'à titre informatif.

Une dose initiale de 12,5 mg une à trois fois par jour est recommandée. Elle peut être augmentée tous les trois à quatre jours de 12,5 mg jusqu'à l'obtention d'un effet optimal ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables (sédation, parkinsonisme, dépression).

La dose quotidienne maximale est de 200 mg.

Si aucune amélioration n'est constatée au bout de sept jours à une dose maximale, il est peu probable que le produit soit efficace pour le patient, que ce soit en augmentant la dose ou en prolongeant la durée du traitement.

Sujets âgés

Aucune étude spécifique n'a été menée sur les personnes âgées, mais des doses standard de tétrabénazine ont été administrées à des patients âgés sans apparition d'effets indésirables apparents. Des symptômes semblables à un syndrome parkinsonien sont assez fréquents chez ces patients et peuvent nécessiter une diminution de la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies. Le traitement n'est pas recommandé chez l'enfant.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée sur les patients atteints d'insuffisance rénale. Une précaution particulière est conseillée pour le traitement de ces patients.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- La tétrabénazine peut bloquer l'action de la réserpine. Ces substances ne doivent donc pas être prises concomitamment.
- En association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase.
- Patients présentant une insuffisance hépatique.
- Présence d'un syndrome hypokinétique avec rigidité (parkinsonisme).
- Dépression non traitée ou mal contrôlée. Patients avec idéation suicidaire active.
- Allaitement.
- Phéochromocytome.
- Tumeurs prolactino-dépendantes, par ex. tumeur de l'hypophyse ou cancer du sein.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La dose de tétrabénazine devrait être augmentée progressivement afin de déterminer la dose la plus appropriée pour chaque patient.

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que les métabolites α -HTBZ et β -HTBZ de la tétrabénazine sont des substrats du cytochrome CYP2D6 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, la dose à administrée pourrait être influencée par le statut de métaboliseur du CYP2D6 du patient et par les traitements concomitants qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Lors de la première prescription, la dose de tétrabénazine doit être augmentée lentement sur plusieurs semaines pour permettre de déterminer la dose qui réduit la chorée tout en étant bien tolérée. Si les effets indésirables ne disparaissent pas ou ne s'atténuent pas, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par la tétrabénazine.

Dès lors qu'une dose stable a été atteinte, le traitement doit être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie sous-jacente du patient et de ses traitements concomitants (voir rubrique 4.5).

Parkinsonisme

La tétrabénazine peut induire un parkinsonisme et exacerber des symptômes préexistants de maladie de Parkinson. Dans ce cas, la dose doit être réduite et l'arrêt du traitement par la tétrabénazine envisagé si les manifestations ne disparaissent pas.

Sédation et somnolence

La sédation constitue l'effet indésirable dose-limitant le plus fréquent de la tétrabénazine. Les patients doivent être mis en garde sur la pratique d'activités nécessitant une vigilance accrue, telles que la

conduite de véhicules motorisés ou l'utilisation de machines dangereuses, tant qu'ils ne recevront pas une dose d'entretien de tétrabénazine et qu'ils ne connaîtront pas les effets du médicament sur eux.

Syndrome malin des neuroleptiques

Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit lors de l'utilisation de tétrabénazine et après son arrêt brusque.

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication rare du traitement par la tétrabénazine. Le syndrome malin des neuroleptiques apparaît le plus souvent en début de traitement, suite à une modification de la dose ou en cas de traitement au long cours. Les principaux symptômes incluent : troubles de la conscience, rigidité, hyperthermie, dysautonomie (sudation et fluctuations de la pression artérielle) et une augmentation du taux de la créatine phosphokinase. Si les symptômes apparaissent, le traitement doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être mis en place.

Allongement de l'intervalle QTc

Tétrabénazine provoque un allongement (jusqu'à 8 ms) de l'intervalle QT corrigé. Tétrabénazine doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant un traitement avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc, chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital ou souffrant d'une arythmie cardiaque (voir rubrique 4.5).

Dépression/suicidalité

La tétrabénazine peut provoquer une dépression ou aggraver une dépression préexistante. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été décrits chez des patients recevant ce médicament. Il convient d'être particulièrement prudent lors du traitement de patients ayant des antécédents de dépression, de tentatives de suicides ou d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les patients doivent être étroitement surveillés afin que la survenue de tels événements indésirables puisse être identifiée. Les patients et leurs aidants doivent être informés de ces risques. Toute suspicion doit être immédiatement communiquée au médecin.

En cas de survenue d'une dépression ou d'idées suicidaires, il est possible de les contrôler par une diminution de la dose de tétrabénazine et/ou l'instauration d'un traitement antidépresseur. Si la dépression ou les idées suicidaires sont profondes ou persistent, l'arrêt du traitement par la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement antidépresseur doivent être envisagés.

Une colère et un comportement agressif peuvent survenir ou s'aggraver chez les patients prenant de la tétrabénazine et ayant un antécédent de dépression ou d'autres troubles psychiatriques.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les IMAO sont contre-indiqués pendant le traitement par la tétrabénazine (voir rubrique 4.3) et leur prise doit être arrêtée deux semaines avant le début du traitement par la tétrabénazine.

Akathisie, nervosité et agitation

Les patients traités par la tétrabénazine doivent être surveillés de sorte que les symptômes extrapyramidaux et une akathisie ainsi que les signes et symptômes de nervosité et d'agitation puissent être identifiés, car ce sont des indicateurs possibles de la survenue d'une akathisie. Dans ce cas, la posologie de la tétrabénazine devra être réduite. L'arrêt du traitement pourra être nécessaire chez certains patients.

Hypotension orthostatique

La tétrabénazine peut induire une hypotension orthostatique aux doses thérapeutiques. Cela doit être pris en compte chez les patients sujets à l'hypotension et à ses effets. Une surveillance des signes vitaux lors du passage à la station debout doit être envisagée chez ces patients.

Hyperprolactinémie

La tétrabénazine entraîne une augmentation des concentrations sériques de prolactine chez l'homme. Après l'administration de 25 mg à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales de prolactine ont augmenté de 4 à 5 fois. Les expériences en culture tissulaire indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein humains sont prolactino-dépendants *in vitro*, un facteur potentiellement important si un traitement par la tétrabénazine est envisagé chez un patient avec un diagnostic antérieur de cancer du sein. Bien qu'une aménorrhée, une galactorrhée, une gynécomastie et une

impuissance puissent être provoquées par des concentrations sériques élevées, la signification clinique de concentrations sériques élevées de prolactine n'est pas connue pour la plupart des patients. L'augmentation chronique des concentrations sériques de prolactine (bien qu'elle n'ait pas été évaluée dans le cadre du programme de développement de la tétrabénazine) a été associée à de faibles taux d'œstrogènes et un risque accru d'ostéoporose. En cas de suspicion clinique d'hyperprolactinémie symptomatique, des analyses biologiques appropriées doivent être effectuées et l'arrêt de la tétrabénazine doit être envisagé.

Liaison aux tissus contenant de la mélanine

La tétrabénazine ou ses métabolites se lient aux tissus contenant de la mélanine et pourraient donc avec le temps s'accumuler dans ces tissus. La tétrabénazine pourrait donc induire une toxicité dans ces tissus après une utilisation prolongée. La pertinence clinique de la liaison de la tétrabénazine aux tissus contenant de la mélanine n'est pas connue.

Même s'il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant une surveillance ophtalmologique régulière, les prescripteurs doivent être informés du risque d'effets oculaires après une exposition prolongée.

Interactions médicament-maladie

Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Tetrabenazine Walter Ritter ne doit pas être utilisé en association à la réserpine ou les inhibiteurs MAO.

La lévodopa doit être administrée avec précaution en association à Tetrabenazine Walter Ritter.

L'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques, d'alcool, d'opiacés, d'agents bêta-bloquants, d'hypertenseurs, d'hypnotiques et de neuroleptiques est déconseillée.

Aucune étude d'interaction avec la tétrabénazine n'a été menée *in vivo*, et les enzymes du métabolisme sont partiellement inconnues. Des études *in vitro* indiquent que la tétrabénazine peut avoir une action d'inhibiteur du CYP2D6 et ainsi provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP2D6.

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que les métabolites α -HTBZ et β -HTBZ de la tétrabénazine sont des substrats du CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP2D6 (par ex. fluoxétine, paroxétine, terbinafine, moclobémide et quinidine) peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l' α -HTBZ et du β -HTBZ, c'est pourquoi leur association doit se faire avec précaution. Une réduction de la dose de tétrabénazine peut se révéler nécessaire.

Tétrabénazine est à utiliser avec précaution en association avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc comme les antipsychotiques (chlorpromazine, thioridazine), les antibiotiques (gatifloxacine, moxifloxacine) et les antiarythmiques de classe IA et III (quinidine, procaïnamide, amiodarone, sotalol).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, la naissance ou le développement post-partum (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la tétrabénazine chez la femme enceinte et le risque potentiel chez les humains n'est pas déterminé.

Tetrabenazine Walter Ritter ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins qu'aucun traitement alternatif ne soit disponible.

Allaitement

La tétrabénazine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être interrompu si un traitement par tétrabénazine est nécessaire.

Fertilité

Les études chez l'animal menées avec la tétrabénazine n'ont pas mis en évidence d'effet sur la grossesse ou sur la survie *in utero*. La durée du cycle des femelles était augmentée et un retard de fertilité a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés que Tetrabenazine Walter Ritter peut causer une somnolence et donc modifier leurs aptitudes (capacité de conduite, utilisation de machines, etc.) selon un degré qui varie en fonction de la dose administrée et de la sensibilité personnelle.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont classés selon la classe de système d'organe et leur fréquence :

- **Très fréquent ($\geq 1/10$)**
- **Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)**
- **Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)**
- **Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)**
- **Très rare ($< 1/10\ 000$)**

Affections psychiatriques

Très fréquent : dépression.

Fréquent : anxiété, insomnie, confusion.

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence (en cas de doses élevées), syndrome parkinsonien (en cas de doses élevées).

Peu fréquent : altération de la conscience .

Rare: syndrome malin des neuroleptiques (SMN) (voir rubrique 4.4)

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : dysphagie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : symptômes extrapyramidaux sévères incluant une rigidité musculaire, dys autonomie.

Très rare : lésions du muscle squelettique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : hypothermie.

Pour les effets indésirables suivants, la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

Affections psychiatriques : désorientation, nervosité

Affections du système nerveux : ataxie, akathisie, dystonie, vertige, amnésie

Affections cardiaques : bradycardie

Affections vasculaires : hypotension orthostatique

Affections gastro-intestinales : douleurs épigastriques, sécheresse buccale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent inclure une somnolence, une sudation, une hypotension et une hypothermie. Le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments du système nerveux, code ATC : N07XX06

Les principaux effets de Tetrabenzazine Walter Ritter ressemblent étroitement à ceux de la réserpine, mais Tetrabenzazine Walter Ritter diffère de par son activité périphérique très inférieure et une durée d'action plus courte.

Des études menées sur les animaux ont montré que la tétrabénazine altère le métabolisme des amines biogènes, par exemple celui de la sérotonine et de la noradrénaline et que cette activité est limitée au cerveau. L'hypothèse est que cet effet de la tétrabénazine sur les amines dans le cerveau explique les effets cliniques observés sur le cerveau.

La tétrabénazine inhibe la recapture des monoamines dans le récepteur périphérique des neurones présynaptiques du système nerveux central. Cela entraîne une déplétion des monoamines, y compris de la dopamine. La déplétion en dopamine provoque une hypokinésie conduisant à une diminution de la sévérité de la chorée.

La tétrabénazine inhibe la recapture des monoamines dans les récepteurs synaptiques par une liaison réversible et à court terme avec le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT). Le VMAT2 transporte les monoamines en particulier vers les neurones des systèmes central et périphérique tandis que le VMAT1 régule le transport vers le tissu chromaffine périphérique. La tétrabénazine a plus d'affinité pour le VMAT2 que le VMAT1. C'est pourquoi la tétrabénazine a un effet périphérique limité et de courte durée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption/Distribution

La tétrabénazine est rapidement et totalement absorbée après administration orale. Son absorption n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Des études cliniques ont montré qu'une dose unique de tétrabénazine était en grande partie absorbée ($\geq 75\%$) à partir du tractus gastro-intestinal.

Les concentrations plasmatiques de la tétrabénazine déclinent rapidement, avec une demi-vie de 1,9 heure.

Biotransformation

La tétrabénazine présente une biodisponibilité faible et erratique (4,9 % à 6 %). Il semble qu'elle subisse un effet de premier passage hépatique important. Ses principaux métabolites, l'alpha-dihydrotétrabénazine (α -HTBZ) et la bêta-dihydrotétrabénazine (β -HTBZ) sont obtenus par réduction.

Les principaux métabolites, l' α -HTBZ et la β -HTBZ, sont principalement métabolisés par l'isoenzyme hépatique 2D6 du cytochrome P450. Les inhibiteurs du CYP2D6 peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces métabolites.

Élimination

La tétrabénazine est essentiellement éliminée dans l'urine sous forme métabolisée (seuls 2,1 % de la tétrabénazine sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée).

Linéarité/non-linéarité

Après administration de doses uniques allant de 12,5 à 50 mg de tétrabénazine, la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe ont augmenté proportionnellement à la dose, indiquant une cinétique linéaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études de toxicologie en administration répétée, les effets observés avec de la tétrabénazine administrée par voie orale étaient liés à une déplétion des stocks primordiaux de monoamines. Les symptômes courants sont l'hypoactivité, la léthargie, le strabisme et la fermeture des yeux. Les premiers effets pharmacologiques tels qu'une sédation ont été observés et considérés comme devant entraîner une réduction de la dose.

Le potentiel génotoxique de la tétrabénazine a été étudié à travers l'utilisation d'une série de tests conventionnels. *In vitro*, la tétrabénazine s'est révélée négative pour les mutations ponctuelles et positive pour les aberrations chromosomiques sur les cellules d'ovaire de hamster chinois, uniquement à des concentrations cytotoxiques. La tétrabénazine n'a pas été génotoxique lors d'un test d'aberration chromosomique *in vivo*, cependant, des études sur la carcinogénicité n'ont pas été réalisées.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce à des expositions systémiques inférieures à celles observées en clinique, aucun effet sur la gestation ou sur la survie des rats *in utero* n'a été mis en évidence. La durée du cycle œstrogénique a été augmentée et un retard de fertilité a été observé chez les rates. La reproduction des rats mâles n'a pas été affectée.

La tétrabénazine ne s'est pas révélée embryotoxique ou tératogénique sur le lapin, cependant, l'exposition systémique observée était inférieure à celle observée cliniquement. Les effets embryotoxiques et tératogéniques éventuels ont été insuffisamment étudiés chez le rat. Lors d'une étude péri/postnatale chez le rat, une augmentation de la mortalité néonatale a été observée sans que la cause n'ait pu être déterminée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose monohydraté, talc, oxyde ferrique jaune (E172), stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de comprimés rond blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à vis en polypropylène (PP) inviolable et sécurité enfant avec dessiccateur intégré contenant 112 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Walter Ritter GmbH + Co. KG

Spaldingstraße 110 B

20097 Hambourg

Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE376555

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 août 2010

Date de dernier renouvellement : 08 février 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 06/2025