

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tetmodis 25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 25 mg tetrabenazina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 60,8 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumena, okrogla, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako »TE25« na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tetmodis je indicirano za zdravljenje hiperkinetičnih motoričnih motenj s Huntingtonovo horeo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete so namenjene za peroralno uporabo. Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju hiperkinetičnih motenj.

Odmerjanje

Odrasli

Huntingtonova horea

Odmerjanje in način uporabe zdravila morata biti prilagojena posameznemu bolniku, zato so navedene samo smernice.

Priporočeni začetni odmerek znaša 12,5 mg enkrat do trikrat na dan. Ta odmerek je mogoče na vsake tri ali štiri dneve povečati za 12,5 mg dokler ni opaziti najustrežnejšega učinka ali dokler se ne pojavijo znaki neželenih učinkov (pomiritev, parkinsonizem, depresija).

Največji dnevni odmerek znaša 200 mg.

V primeru, da pri največjem odmerku pri bolniku v sedmih dneh ne pride do izboljšanja, je malo verjetno, da bi se zdravilo pri bolniku izkazalo za koristno, niti ob povečanju odmerka ali ob podaljšanju trajanja zdravljenja.

Starejši bolniki

Pri starejših ljudeh niso opravili posebnih študij, so pa tetrabenazin starejšim bolnikom dajali v običajnih odmerkih brez očitnih neugodnih vplivov. Parkinsonovi bolezniki podobne reakcije so pri teh bolnikih prav pogoste in imajo lahko za posledico omejevanje odmerkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tetmodis pri otrocih še nista bili dokazani. Uporaba tega zdravila pri otrocih ni priporočljiva.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso opravili posebnih študij. Pri zdravljenju teh bolnikov je priporočljiva previdnost.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Tetrabenazin lahko prepreči delovanje reserpina. Zato se teh dveh zdravil ne sme jemati sočasno.
- Uporaba zaviralcev monoaminoooksidaz.
- Bolniki z okvarjeno funkcijo jeter
- Prisotnost hipokinetičnega sindroma rigidnosti (parkinsonizem).
- Nezdravljena ali neustrezno zdravljena depresija. Bolniki z aktivnim samomorilnim vedenjem.
- Dojenje.
- Feokromocitom.
- Od prolaktina odvisni tumorji, npr. rak hipofize ali dojke.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Odmerek tetrabenazina je treba titrirati, da se določi najprimernejši odmerek za vsakega posameznega bolnika.

In vitro in *in vivo* študije kažejo, da sta presnovka tetrabenazina, α -HTBZ in β -HTBZ, substrata za encim CYP2D6 (glejte poglavje 5.2), zato lahko na odmerjanje zdravila vplivata bolnikova sposobnost presnavljanja s CYP2D6 in sočasna uporaba zdravil, ki so močni zaviralci encima CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Pri prvi uvedbi zdravljenja s tetrabenazinom je treba odmerek titrirati počasi v obdobju več tednov, da se ugotovi odmerek, ki zmanjša horeo in ga bolnik dobro prenaša. Če neželeni učinki ne minejo ali se ne ublažijo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom.

Ko je dosežen stabilen odmerek, je treba zdravljenje v rednih presledkih ponovno ovrednotiti v kontekstu bolnikovega zdravstvenega stanja in zdravil, ki jih sočasno uporablja (glejte poglavje 4.5).

Parkinsonizem

Tetrabenazin lahko povzroči parkinsonizem in poslabša že prisotne simptome Parkinsonove bolezni. V takšnih primerih je odmerek tetrabenazina potrebno zmanjšati. Če se stanje ne izboljša je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Sedacija in somnolenca

Sedacija je najpogostejši neželeni učinek tetrabenazina, ki omejuje velikost odmerka. Bolnike je treba opozoriti na previdnost pri opravljanju dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, kot so vožnja vozil ali upravljanje z nevarnimi stroji, dokler se ne začnejo zdraviti z vzdrževalnim odmerkom tetrabenazina in vedo kako zdravilo na njih vpliva.

Nevroleptični maligni sindrom

Opisan je bil nevroleptični maligni sindrom med uporabo tetrabenazina in po nenadni prekinitvi zdravljenja z njim.

Nevroleptični maligni sindrom je redek zaplet pri zdravljenju s tetrabenazinom. Do nevroleptičnega malignega sindroma najpogosteje pride na začetku zdravljenja, kot odgovor na spremembe v odmerkih, ali po dolgotrajnem zdravljenju. Najpomembnejši simptomi te bolezni so spremembe v duševnosti, togost, hipertermija, neustrezno delovanje avtonomnega živčnega sistema (znojenje in nihanje krvnega tlaka) in povečane ravni kreatinin fosfokinaze. V primeru suma, da gre za nevroleptični maligni sindrom, je treba z dajanjem tetrabenazina takoj prenehati in začeti z ustreznim zdravljenjem.

Podaljšanje intervala QTc

Tetrabenazin nekoliko podaljša korigirani interval QT (do 8 milisekund). Tetrabenazin je treba uporabljati previdno sočasno z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, in pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT ter bolnikih z anamnezo srčnih aritmij (glejte poglavje 4.5).

Depresija/samomorilnost

Tetrabenazin lahko povzroči ali poslabša že prisotno depresijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s tem zdravilom, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z depresijo ali s predhodnimi poskusi samomora ali samomorilnimi mislimi v anamnezi (glejte tudi poglavje 4.3). Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava takšnih neželenih učinkov. Bolnikom in osebam, ki skrbijo zanje, je treba pojasniti tveganja in jim naročiti, da morajo v primeru pojava kakršnih koli tovrstnih težav o njih nemudoma obvestiti svojega zdravnika.

Pojav depresije ali samomorilnih misli se lahko obvlada z zmanjšanjem odmerka tetrabenazina in/ali z uvedbo zdravljenja z antidepresivi. Če so depresivne samomorilne težnje izrazite ali ne minejo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom in uvedbi zdravljenja z antidepresivi.

Pri bolnikih z anamnezo depresije ali drugih psihiatričnih obolenj se med zdravljenjem s tetrabenazinom lahko pojavita ali poslabšata jeza in agresivno vedenje.

Zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO)

Uporaba zaviralcev monoaminooksidaz (MAO) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3) in je treba z njo prenehati 14 dni pred začetkom zdravljenja s tetrabenazinom.

Akatizija, nemir in agitacija

Bolnike, ki se zdravijo s tetrabenazinom, je treba nadzirati glede pojava ekstrapiramidnih simptomov in akatizije kakor tudi glede znakov in simptomov nemira in agitacije, saj so le-ti lahko pokazatelji razvijajoče se akatizije. Če se pri bolniku pojavi akatizija, je treba odmerek tetrabenazina zmanjšati. Pri nekaterih bolnikih bo zdravljenje morda treba prekiniti.

Ortostatska hipotenzija

Tetrabenazin lahko pri terapevtskih odmerkih povzroči posturalno hipotenzijo. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so dovzetni za hipotenzijo ali njene učinke. Pri bolnikih, ki so dovzetni za hipotenzijo, je treba razmisliti o nadziranju vitalnih znakov v stoječem položaju.

Hiperprolaktinemija

Tetrabenazin pri človeku zviša koncentracije prolaktina v serumu. Pri zdravih prostovoljcih so se najvišje vrednosti prolaktina v plazmi po uporabi 25-mg odmerka zvišale za 4- do 5-krat. Poskusi na tkivnih kulturah *in vitro* kažejo, da je pri človeku približno ena tretjina raka dojke odvisna od prolaktina, kar je lahko pomemben dejavnik, če bo tetrabenazin uporabljal bolnik s predhodno odkritim rakom dojke. Čeprav so

amenoreja, galaktoreja, ginekomastija in impotenca lahko posledica zvišanih koncentracij v serumu, klinični pomen zvišanih koncentracij prolaktina v serumu pri večini bolnikov ni znan.

Kronično zvišanje vrednosti prolaktina v serumu (čeprav tega v programu razvoja tetrabenazina niso vrednotili) je bilo povezano z nizkimi vrednostmi estrogena in večjim tveganjem za osteoporozo. V primeru kliničnega suma na simptomatsko hiperprolaktinemijo je treba izvesti ustrezne laboratorijske preiskave in razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom.

Vežava na tkiva, ki vsebujejo melanin

Ker se tetrabenazin ali njegovi presnovki vežejo na tkiva, ki vsebujejo melanin, se lahko v teh tkivih sčasoma nakopičijo. Pri dolgotrajni uporabi se tako v teh tkivih lahko pojavijo toksični učinki tetrabenazina. Klinični pomen vežave tetrabenazina na tkiva, ki vsebujejo melanin, ni znan.

Posebni priporočil za periodične oftalmološke preglede sicer ni, vendar pa se morajo zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, zavedati možnih učinkov na oči pri dolgotrajni izpostavljenosti.

Vpliv zdravila na bolnike z znanimi bolezenskimi stanji

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Tetmodis se ne sme uporabljati sočasno z reserpinom, zaviralci MAO.

Če bolniki jemljejo zdravilo Tetmodis, je treba levodopo dajati previdno.

Sočasna uporaba s tricikličnimi antidepresivi, alkoholom, opioidi, beta blokatorji, antihipertenzivi, hipnotiki in nevroleptiki ni priporočljiva.

Študije interakcij z tetrabenazinom *in vivo* niso bile izvedene in presnovni encimi so delno neznani. Študije *in vitro* kažejo, da bi lahko tetrabenazin zaviral CYP2D6 in zato povišal koncentracijo tistih zdravil v plazmi, ki se presnavljajo s CYP2D6.

Študije *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da sta presnovka tetrabenazina α -HTBZ in β -HTBZ substrata za encim CYP2D6. Zaviralci CYP2D6 (kot so fluoksetin, paroksetin, terbinafin, moklobemid in kinidin) lahko povišajo koncentracijo α -HTBZ in β -HTBZ v plazmi, zato jih je treba kombinirati zelo previdno. Morda bo potrebno zmanjšati odmerke tetrabenazina.

Tetrabenazin je treba previdno uporabljati skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, vključno z antipsihotičnimi zdravili (npr. klorpromazin, tioridazin), antibiotiki (npr. gatifloksacin, moksifloksacin) in antiaritmičnimi zdravili iz razreda IA in III (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave pri živalih niso zadostne v povezavi z vplivom na nosečnost, razvoj zarodka oziroma ploda, porod ali razvoj po skotitvi (glejte poglavje 5.3). Ni zadostnih podatkov v povezavi z uporabo tetrabenazina pri nosečnicah, morebitno tveganje za ljudi pa ni znano. Zdravila Tetmodis se med nosečnostjo ne sme uporabljati razen, če ni na voljo nobenega drugega zdravila.

Dojenje

Tetrabenazin je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). V primeru, da je potrebno zdravljenje s tetrabenazinom, je treba z dojenjem prenehati.

Plodnost

V raziskavah vpliva tetrabenazina na živali niso ugotovili vplivov na brejost ali preživetje in utero. Pri samicah podgan so poročali o podaljšanju estrusnega ciklusa in zakasnitvi plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba seznaniti s tem, da zdravilo Tetmodis lahko povzroča zaspanost in zato lahko, odvisno od odmerka in posameznikove občutljivosti, v različnem obsegu vpliva na njihove sposobnosti izvajanja opravil, pri katerih je potrebna pozornost (sposobnost za vožnjo, upravljanje strojev, itn.).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in njihovi pogostnosti pojavljanja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Psihiatrične motnje

Zelo pogosto: depresija

Pogosto: tesnoba, nespečnost, zmedenost

Bolezni živčevja

Zelo pogosto: zaspanost (pri velikih odmerkih), Parkinsonovi bolezn podoben sindrom (pri velikih odmerkih)

Občasno: spremenjena raven zavesti

Redko: nevroleptični maligni sindrom (NMS) (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni

Pogosto: hipotenzija

Bolezni prebavil

Pogosto: disfagija, navzea, bruhanje, driska, zaprtje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasno: hudi ekstrapiramidni simptomi vključno s togostjo mišic, neustrezno delovanje avtonomnega živčnega sistema

Zelo redko: poškodbe skeletnih mišic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasno: hipotermija

Pri spodaj navedenih neželenih učinkih njihove pogostnosti pojavljanja iz podatkov, ki so na voljo, ni mogoče oceniti:

Psihiatrične motnje: neorientiranost, živčnost

Bolezni živčevja: ataksija, akatizija, distonija, vrtoglavica, amnezija

Srčne bolezni: bradikardija

Žilne bolezni: ortostatska hipotenzija

Bolezni prebavil: bolečina v epigastrični regiji, suha usta

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo zaspanost, znojenje, hipotenzijo in hipotermijo. Zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, Oznaka ATC: N07XX06

Centralni učinki zdravila Tetmodis so zelo podobni učinkom reserpina, vendar se Tetmodis od reserpina razlikuje v tem, da je njegova aktivnosti na periferiji manj izražena in da je njegovo delovanje mnogo krajše.

Raziskave pri živalih so pokazale, da tetrabenazin moti presnavljanje biogenih aminov, na primer presnavljanje serotonina in noradrenalina, in da je to delovanje omejeno na možgane. Predpostavlja se, da ta učinek tetrabenazina na amine v možganih pojasnjuje klinične učinke v možganih.

Tetrabenazin zavira ponoven privzem monoaminov v živčnih končičih presinaptičnih nevronov centralnega živčnega sistema. To ima za posledico zmanjšanje ravni monoaminov, vključno z dopaminom. Zmanjšanje koncentracije dopamina ima za posledico hipokinezijo kar privede do zmanjšanja izraženosti horee.

Tetrabenazin zavira ponoven privzem monoaminov v sinaptičnih živčnih končičih zaradi reverzibilne in kratkotrajne vezave na prenašalec monoaminov v veziklih (VMAT). VMAT2 prenaša monoamine zlasti v perifernih in centralnih nevronih, medtem ko VMAT1 uravnava prenašanje v perifernih kromafinskih tkivih. Tetrabenazin ima večjo afiniteto za VMAT2 kot za VMAT1. Zato ima tetrabenazin kratkotrajen učinek, ki je na periferiji komajda izražen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija/porazdelitev

Tetrabenazin se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Vnos hrane na absorpcijo ne vpliva.

Klinična preskušanja so pokazala, da po zaužitju enega odmerku tetrabenazina pride do obsežne absorpcije ($\geq 75\%$) v prebavnem traktu.

Raven tetrabenazina v plazmi hitro pada, njegov razpolovni čas je 1,9 ure.

Biotransformacija

Tetrabenazin ima nizko in nepredvidljivo biološko uporabnost (4,9% do 6%). Zdi se, da se obsežno presnavlja z metabolizmom prvega prehoda. Njegova glavna presnovka, alfa-dihidotetrabenazin (α -HTBZ) in β -dihidotetrabenazin (β -HTBZ) nastaneta z redukcijo.

Primarna presnovka α -HTBZ in β -HTBZ se v glavnem presnavljata z jetrnim encimom citokroma P450 2D6. Zaviralci CYP2D6 lahko povečajo plazemsko koncentracijo teh presnovkov.

Izločanje

Tetrabenazin se večinoma izloča z urinom v presnovljeni obliki (samo 2,1% tetrabenazina se z urinom izloči v nepresnovljeni obliki).

Linearnost/nelinearnost

Pri uporabi enkratnih odmerkov v razponu od 12,5 do 50 mg tetrabenazina sta se največja koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo povečevali sorazmerno z odmerkom, kar kaže na linearno kinetiko.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah toksičnosti po ponavljajočem se dajanju so bili učinki, ki so jih opažali po peroralnem dajanju tetrabenazina, povezani z zmanjšanjem zaloga monoaminov v centralnem živčevju. Običajni simptomi so bili hipoaktivnost, letargija, škiljenje ali zaprte oči. Opažali so primarne farmakološke učinke kot na primer pomirjenje, pri čemer je prihajalo v poštev omejevanje odmerka.

Genotoksičen potencial tetrabenazina so raziskovali z uporabo vrste običajnih preizkušanj. *In vitro* tetrabenazin ni imel vpliva na točkovne mutacije, povzročal pa je kromosomske aberacije na celicah jajčnikov kitajskih hrčkov, vendar pa le v citotoksičnih koncentracijah. Tetrabenazin ni deloval genotoksično v *in vivo* preverjanju pojavljanja kromosomskih aberacij; vendar pa raziskave karcinogenosti niso bile opravljene.

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile manjše od izpostavljenosti pri klinični uporabi, niso ugotovili vplivov na brejost ali preživetje *in utero* pri podganah. Pri samicah podgan so poročali o podaljšanju estrusnega ciklusa in zakasnitvi plodnosti. Tetrabenazin ni vplival na plodnost samcev podgan.

Tetrabenazin ni deloval embriotoksično niti teratogeno pri kuncih vendar pa je bilo opaženo sistemsko izpostavljanje manjše od izpostavljanja, ki so ga opažali klinično. Tudi potencialno embriotoksičnih in teratogenih učinkov pri podganah niso raziskovali v zadostni meri. V raziskavi vplivov v obdobju ob kotitvi in po njej so pri podganah opažali povečano smrtnost novorojenih mladičev, vzrok za to pa ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

predgelirani koruzni škrob
laktoza monohidrat
smukec
rumeni železov oksid E172
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Bela, okrogla plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnim navojnim pokrovčkom, ki omogoča nadzor nad nepooblaščenim odpiranjem, iz polipropilena (PP), s sušilnim sredstvom, s 112 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj, Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01523/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.10.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 16.07.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 9. 2021