

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tetmodis 25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg tetrabenatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 60,8 mg laktoosia. (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Keltainen pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toiselle puolelle on kaiverrettu ”TE25”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tetmodis on tarkoitettu Huntingtonin tautiin (koreaan) liittyvien hyperkineettisten häiriöiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit otetaan suun kautta. Hyperkineettisten häiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin on valvottava hoitoa.

Annostus

Aikuiset

Huntingtonin tauti

Ohjeet ovat viitteellisiä, sillä annostus ja antotapa määräytyvät potilaskohtaisesti.

Suosittelava aloitusannos on 12,5 mg 1-3 kertaa vuorokaudessa. Vuorokausiannosta voidaan nostaa 12,5 mg kerrallaan kolmen tai neljän päivän välein, kunnes saavutetaan paras mahdollinen vaikutus tai kunnes potilaalla ilmenee intoleranssista johtuvia vaikutuksia (sedaatio, parkinsonismi, masennus).

Vuorokauden enimmäisannos on 200 mg/vrk.

Jos enimmäisannosta käytettäessä potilaan tila ei kohene seitsemässä vuorokaudessa, lääkevalmisteesta ei todennäköisesti ole hyötyä potilaalle annostusta nostamalla eikä hoidon kestoa pidentämällä.

Äläkäät potilaat

Iäkkäistä potilaista ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, mutta tetrabenatsiinin normaali annostus ei ole aiheuttanut iäkkäille potilaille ilmeisiä haittavaikutuksia. Parkinsonin taudin oireiden kaltaiset haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä iäkkäillä potilailla ja voivat olla annosta rajoittavia.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Lasten hoitoa lääkevalmisteella ei suositella.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilaista, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, ei ole tehty tutkimuksia. Erityinen varovaisuus on tarpeen tällaisten potilaiden hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalla aineella tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille
- Tetrabenatsiini voi estää reserpiinin toimintaa. Näitä lääkkeitä ei saa ottaa samanaikaisesti.
- Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) käyttö
- Maksan vajaatoiminta
- Parkinsonismi eli hypokineettis-rigidi taudinkuva
- Hoitamaton tai huonossa hoitotasapainossa oleva masennus. Itsemurhaa yrittävät potilaat.
- Imetys
- Feokromosytooma
- Prolaktiinista riippuvaiset kasvaimet, kuten aivolisäkkeen kasvain ja rintasyöpä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tetrabenatsiiniannosta on muutettava kullekin potilaalle sopivimman annoskoon määrittämiseksi.

In vitro- ja in vivo-tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiinin metaboliitit α -HTBZ ja β -HTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja (ks. kohta 5.2.). Tämän vuoksi potilaan CYP2D6-metabolointistatus ja samanaikaiset lääkitykset voimakkailla CYP2D6-estäjillä saattavat vaikuttaa annosvaatimuksiin (ks. kohta 4.5).

Hoidon alussa tetrabenatsiiniannosta nostetaan hitaasti useiden viikkojen ajan, jotta löydetään annos, joka vähentää koreaa ja jota potilas sietää hyvin. Jos haittavaikutus ei häviä tai vähene, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

Kun vakaa annos on saavutettu, hoitoa on arvioitava säännöllisesti potilaan perussairauden ja samanaikaisten lääkityksen (ks. kohta 4.5) mukaan.

Parkinsonismi

Tetrabenatsiini voi aiheuttaa parkinsonismia ja pahentaa olemassa olevia Parkinsonin taudin oireita. Tässä tapauksessa annosta on vähennettävä ja tetrabenatsiinihoidon lopettamista on harkittava, jos haittavaikutus ei häviä.

Sedaatio ja uneliaisuus

Sedaatio on tetrabenatsiinin yleisin annosta rajoittava haittavaikutus. Potilasta on neuvottava olemaan varovainen, kun hän suorittaa valppautta vaativia tehtäviä, kuten moottoriajoneuvon kuljetus tai

vaarallisten koneiden käyttö. Varovaisuutta on noudatettava, kunnes tetrabenatsiinin ylläpitoannos on saavutettu ja potilas tietää, miten lääke vaikuttaa häneen.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä on raportoitu tetrabenatsiinin käytön yhteydessä ja hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on tetrabenatsiinihoidon harvinainen komplikaatio. Se ilmenee useimmiten hoidon alkuvaiheessa, annoksen muuttamisen tai pitkittyneen hoidon jälkeen. Sen pääoireita ovat mielentilan muutokset, jäykkyys, kuume, autonomisen hermoston toimintahäiriöt (hikoilu ja verenpaineen heilahtelut) ja kreatiinikinaasipitoisuuden nousu. Jos epäillään pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää, tetrabenatsiinihoito on keskeytettävä heti ja soveltuva hoito on aloitettava.

QTc-ajan piteneminen

Tetrabenatsiini pidentää korjattua QT-aikaa hieman (enintään 8 ms). Varovaisuutta on noudatettava, jos tetrabenatsiinia käytetään yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, jos potilaalla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä ja jos potilaalla on ollut rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Masennus/itsemurhakäyttäytyminen

Tetrabenatsiini voi aiheuttaa masennusta tai pahentaa olemassa olevaa masennusta. Lääkevalmistetta käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä. On oltava erityisen varovainen hoidettaessa potilaita, joilla on ollut masennusta tai aikaisempia itsemurhayrityksiä tai -ajatuksia. (ks. myös kohta 4.3). Potilaita on seurattava tarkoin näiden haittavaikutuksen ilmenemisen varalta, ja potilaille sekä heidän hoitajilleen on kerrottava riskeistä ja neuvottava heitä ilmoittamaan heti lääkärille kaikista mahdollisista huolenaiheista.

Jos masennusta tai itsemurha-ajatuksia ilmenee, niitä voidaan hallita pienentämällä tetrabenatsiiniannosta ja/tai aloittamalla masennuslääkitys. Jos masennus tai itsemurha-ajatuksiset ovat syviä tai jatkuvia, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista ja masennuslääkityksen aloittamista.

Tetrabenatsiinin käyttöön liittyy vihan ja aggressiivisen käyttäytymisen ilmenemis- tai pahenemisriski potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai muita psyykkisiä sairauksia.

MAO-estäjät

Tetrabenatsiinia käytettäessä MAO-estäjät ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3) ja ne on lopetettava 14 päivää ennen tetrabenatsiinihoidon aloittamista.

Akatisia, levottomuus ja kiihtyneisyys

Tetrabenatsiinia käyttäviä potilaita on seurattava paitsi ekstrapyramidaalioireiden ja akatisian, myös levottomuuden ja kiihtyneisyyden oireiden varalta, koska nämä saattavat viitata akatisian kehittymiseen. Jos potilaalla ilmenee akatisiaa, tetrabenatsiiniannosta on pienennettävä. Joillakin potilailla hoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

Ortostaattinen hypotensio

Terapeuttisina annoksina käytetty tetrabenatsiini voi aiheuttaa posturaalista hypotensiota. Tämä on otettava huomioon sellaisten potilaiden osalta, jotka voivat olla alttiita hypotensiolle tai sen vaikutuksille. Hypotensiolle alttiiden potilaiden osalta on harkittava vitaalimerkkien seuranta potilaan seisoessa.

Hyperprolaktinemia

Tetrabenatsiini nostaa ihmisen seerumin prolaktiinipitoisuutta. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin tetrabenatsiinia 25 mg, prolaktiinin huippupitoisuus plasmassa suureni 4-5 kertaiseksi. Kudosviljelykokeiden mukaan noin kolmasosa ihmisen rintasyövistä on prolaktiini-riippuvaista *in vitro*.

Tällä tekijällä voi olla merkitystä harkittaessa tetrabenatsiinihoitoa potilaalle, jolla on aiemmin todettu rintasyöpä. Vaikka seerumin prolaktiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa kuukautisten puuttumista, maitovuotoa, gynekomastiaa ja impotenssia, seerumin prolaktiinipitoisuuden nousun kliinistä merkitystä useimmille potilaille ei tiedetä.

Seerumin prolaktiinipitoisuuden pitkäaikainen suureneminen (vaikkakaan sitä ei arvioitu tetrabenatsiinin kehitysohjelman aikana) on yhdistetty matalaan estrogeenitasoon ja suurentuneeseen osteoporoosiriskiin. Jos kliinisesti epäillään symptomaattista hyperprolaktinemiaa, on otettava asianmukaiset laboratoriokokeet ja harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

Sitoutuminen melaniinia sisältäviin kudoksiin

Tetrabenatsiini tai sen metaboliitit sitoutuvat melaniinia sisältäviin kudoksiin, joten kumuloituminen ajan mittaan näihin kudoksiin on mahdollista. Tästä syystä tetrabenatsiinin pitkäaikainen käyttö saattaa mahdollisesti aiheuttaa toksisuutta näissä kudoksissa. Melaniinia sisältäviin kudoksiin sitoutumisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Vaikka säännöllisestä silmälääkärin seurannasta ei ole annettu erityisiä suosituksia, lääkkeen määrääjien on tiedostettava silmään kohdistuvien vaikutusten mahdollisuus pitkäaikaisen altistuksen seurauksena.

Lääkkeiden ja sairauksien yhteisvaikutukset

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tetmodis-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti reserpiinin tai MAO:n estäjien kanssa.

Levodopan käytössä on noudatettava varovaisuutta Tetmodis-hoidon yhteydessä.

Trisyklisten masennuslääkkeiden, alkoholin, opioidien, beetasalpaajien, verenpainelääkkeiden, unilääkkeiden ja neuroleptien samanaikaista käyttöä ei suositella.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty *in vivo* eikä kaikkia aineenvaihduntaan osallistuvia entsyymejä tunnetta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiini saattaa olla CYP2D6:n estäjä ja lisätä CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa.

In vitro- ja *in vivo*-tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiinin metaboliitit α -DTBZ ja β -DTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja. CYP2D6:n estäjät (kuten fluoksetiini, paroksetiini, terbinafiini, moklobemidi ja kinidiini) saattavat nostaa α -HTBZ ja β -HTBZ pitoisuutta plasmassa, joten näiden aineiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Tetrabenatsiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos tetrabenatsiinia käytetään yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, mukaan lukien psykoosilääkkeet (esim. klooripromatsiini ja tioridatsiini), antibiootit (esim. gatifloksasiini ja moksifloksasiini) sekä luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, prokaiinamidi, amiodaroni ja sotaloli).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaikutuksia raskauteen, sikiön ja alkion kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksenjälkeiseen kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa riittävästi tietoja tetrabenatsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Tetmodis-lääkevalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos mitään muuta hoitoa ei ole käytettävissä.

Imetys

Tetrabenatsiini on vasta-aiheinen rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on lopetettava, jos tetrabenatsiinihoito on tarpeen.

Hedelmällisyys

Tetrabenatsiinin eläinkokeissa ei havaittu merkkejä tiineyteen tai sikiökautiseen eloonjäämiseen kohdistuvista vaikutuksista. Naaraiden kierron pituus kasvoi, ja hedelmällisyyden viivästymistä huomattiin. (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Tetmodis voi aiheuttaa uneliaisuutta ja heikentää kykyä selvitä tarkkuutta vaativista tehtävistä (ajamisesta, koneiden käytöstä jne.) annoksen suuruuden ja yksilöllisen herkkyyden mukaan.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset on lueteltu e linjärjestelmän ja yleisyyden mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleiset: masennus

Yleiset: ahdistus, unettomuus, sekavuus

Hermosto

Hyvin yleiset: uneliaisuus (suurten annosten yhteydessä), Parkinsonin taudin kaltaiset oireet (suurten annosten yhteydessä)

Melko harvinaiset: tajunnan tason muutokset

Harvinaiset: Neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Verisuonisto

Yleiset: hypotensio

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: nielemishäiriö, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: vaikeat ekstrapyramidaalioireet, kuten lihasjäykkyys ja autonomisen hermoston toimintahäiriöt
Hyvin harvinaiset: luustolihasvauriot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: alilämpö

Saatavissa oleva tieto ei riitä seuraavien haittavaikutusten yleisyyden arviointiin:

Psyykkiset häiriöt: ajan ja paikan tajun hämärtyminen, hermostuneisuus
Hermosto: ataksia, akatisia, dystonia, heitehuimaus, muistinmenetys
Sydän: bradykardia
Verisuonisto: ortostaatinen hypotensio
Ruoansulatuselimistö: keskiylävatsakipu, suun kuivuminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita voivat olla uneliaisuus, hikoilu, matala verenpaine ja hypotermia. Hoito on oireenmukainen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi. N07XX06

Tetmodiksen keskeiset vaikutukset muistuttavat reserpiiniä, mutta Tetmodiksen perifeerinen vaikutus on pienempi ja se on paljon lyhytvaikutteisempi.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tetrabenatsiini häiritsee biogeenisten amiinien, kuten serotoniinin ja noradrenaliinin, aineenvaihduntaa. Tämä vaikutus rajoittuu aivoihin. Oletuksena on, että tetrabenatsiinin kliiniset vaikutukset aivoissa perustuvat tähän amiineihin kohdistuvaan vaikutukseen.

Tetrabenatsiini estää monoamiinien takaisinottoa keskushermoston presynaptisten neuronien hermopäätteisiin. Tämä aiheuttaa monoamiinien, kuten dopamiinin, vajausta. Dopamiinin vajausta aiheuttaa lihasten vajaatoimintaa, mikä lievittää korean vaikeusastetta.

Tetrabenatsiini estää monoamiinien takaisinottoa synapsipäätteisiin sitoutumalla palautuvasti ja lyhytaikaisesti vesikulaarisiin monoamiinien kuljettajaproteiineihin (VMAT). VMAT2 kuljettaa monoamiineja etenkin perifeerisissä ja sentraalisissa hermosoluissa, ja VMAT1 säätelee kuljetusta

perifeerisiin kromaffiinkudoksiin. Tetrabenatsiinilla on suurempi affiniteetti VMAT2:een kuin VMAT1:een. Siksi tetrabenatsiinilla on lyhyt, lähes olematon perifeerinen vaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen/jakautuminen

Tetrabenatsiini imeytyy nopeasti ja kokonaan suun kautta ottamisen jälkeen. Ruoan nauttiminen ei vaikuta sen imeytymiseen.

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että tetrabenatsiinin kerta-annos imeytyy suurimmaksi osaksi ($\geq 75\%$) maha-suolikanavasta.

Tetrabenatsiinin pitoisuudet plasmassa vähenevät nopeasti, ja puoliintumisaika on 1,9 tuntia.

Biotransformaatio

Tetrabenatsiinin biologinen hyötyosuus on pieni ja vaihteleva (4,9–6 %). Vaikuttaa siltä, että tetrabenatsiini metaboloituu pääasiassa ensikierron aineenvaihdunnassa. Tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet, alfa-dihydrotetrabenatsiini (α -HTBZ) ja beeta-dihydrotetrabenatsiini (β -HTBZ), muodostuvat reduktion kautta.

Ensisijaiset metaboliitit α -HTBZ ja β -HTBZ metaboloituvat pääasiassa sytokromi P450 2D6 - maksaentsyymien välityksellä. CYP2D6:n estäjät saattavat nostaa näiden metaboliittien pitoisuutta plasmassa.

Eliminaatio

Tetrabenatsiini eliminoiduu pääasiassa metaboloituna muodossa virtsaan (vain 2,1 % tetrabenatsiinista erittyy muuttumattomana virtsaan).

Lineaarisuus

Kun potilaille oli annettu 12,5–50 mg:n kerta-annos tetrabenatsiinia, maksimipitoisuus plasmassa ja AUC-arvo (käyrän alle jäävä pinta-ala) suurenivat suhteessa annokseen, mikä viittaa lineaariseen kinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeissa tutkimuksissa suun kautta annetun tetrabenatsiinin havaitut vaikutukset liittyivät monoamiinien sentraalisten varastojen tyhjenemiseen. Yleisiä oireita olivat vähentynyt aktiivisuus, letargia, karsastus ja silmien sulkeutuminen. Havaitut vaikutukset, kuten sedaatio, olivat pääasiassa farmakologisia, ja niitä pidettiin annosta rajoittavina.

Tetrabenatsiinin genotoksisuutta on tutkittu useissa konventionaalisissa tutkimuksissa. Kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) esiintynyt pistemutaatioita *in vitro*. Kromosomipoikkeavuuksia oli, mutta ainoastaan sytotoksisilla pitoisuuksilla. Tetrabenatsiini ei ollut genotoksinen *in vivo* -kromosomipoikkeavuustestissä. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä rotilla selvittävässä tutkimuksessa, jossa käytettiin kliinisessä käytössä havaittuja altistuksia pienempää systeemistä altistusta, ei havaittu merkkejä tiineyteen tai sikiökautiseen eloonjäämiseen kohdistuvista vaikutuksista. Naarasrottien kiimakierto piteni ja hedelmällisyys viivästyi. Tetrabenatsiini ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen.

Tetrabenatsiinilla ei ollut alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kaniineihin, mutta havaittu systeeminen altistus oli pienempi kuin kliinisesti havaittu. Mahdollisia alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia ei ole tutkittu rotilla riittävästi. Rottien syntymää edeltävässä ja syntymänjälkeisessä tutkimuksessa havaittiin vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä, jonka syytä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä tablettipurkki alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Valkoinen pyöreä HDPE-tablettipurkki, jossa on kuiva-ainetta ja lapsiturvallinen polypropeeninen kierrekorkki. Purkki sisältää 112 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 25035

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13 joulukuu 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 syyskuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tetmodis 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg tetrabenazin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 60,8 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Gul, rund med en brytskåra på ena sidan och graverad med "TE25" på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tetmodis är indicerat för hyperkinetiska rörelserubbningar (korea) vid Huntingtons sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tabletterna är för oral användning. Behandlingen bör övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla hyperkinetiska rubbningar.

Dosering

Vuxna

Huntingtons sjukdom

Dosering och administrering är individuell för varje patient och därför ges bara en vägledning.

En inledande startdos på 12,5 mg en till tre gånger om dagen rekommenderas. Denna kan ökas med 12,5 mg var tredje eller fjärde dag tills optimal effekt observeras eller tills intolerabla biverkningar inträffar (sedering, Parkinsonism, depression).

Den dagliga maxdosen är 200 mg om dagen.

Om ingen förbättring sker efter maxdos i sju dagar, är det osannolikt att behandlingen kommer att vara till nytta för patienten vare sig genom att dosen ökas eller behandlingstiden förlängs.

Äldre Inga särskilda studier har utförts på äldre, men tetrabenazin har administrerats till äldre patienter i standarddosering utan synbart negativ påverkan. Parkinsonliknande biverkningar är ganska vanliga hos dessa patienter och kan vara dosbegränsande.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn har ännu inte fastställts.
Behandlingen rekommenderas inte för barn.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av dessa patienter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1
- Tetrabenazin kan blockera verkan av reserpin. Dessa substanser ska därför inte tas samtidigt.
- Användning av monoaminoxidashämmare
- Nedsatt leverfunktion
- Förekomst av ett hypokinesi- och rigiditetssyndrom (parkinsonism)
- Obehandlad eller otillräckligt behandlad depression. Suicidala patienter
- Amning
- Feokromocytom
- Prolaktinberoende tumörer, t.ex. hypofyscancer eller bröstcancer

4.4 Varningar och försiktighet

Dosen av tetrabenazin ska titreras för att bestämma den lämpligaste dosen för varje patient.

In vitro och *in vivo* studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -HTBZ och β -HTBZ är substrat för CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Därför kan doseringen påverkas av patientens CYP2D6-metabolisering och samtidig behandling med läkemedel som är starka CYP2D6-hämmare (se avsnitt 4.5).

Vid första förskrivning ska tetrabenazinbehandlingen titreras långsamt under flera veckor för att möjliggöra identifiering av en dos som både minskar korea och är vältolererad. Om biverkningarna inte går över eller minskar, bör utsättning av tetrabenazin övervägas.

Efter att en stabil dos har uppnåtts, ska behandlingen utvärderas regelbundet mot bakgrund av patientens underliggande sjukdom och övrig samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Parkinsonism

Tetrabenazin kan inducera parkinsonism och förvärra befintliga symtom på Parkinsons sjukdom. I sådana fall bör dosen minskas och man bör överväga att avbryta behandlingen med tetrabenazin om symtomen inte försvinner.

Sedering och somnolens

Sedering är den vanligaste dosbegränsande biverkningen av tetrabenazin. Patienter bör varnas för att utföra aktiviteter som kräver mental uppmärksamhet, så som att framföra fordon eller använda farliga maskiner, tills de står på en fast underhållsdos av tetrabenazin och vet hur läkemedlet påverkar dem.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom har beskrivits under användning av tetrabenazin och efter hastigt avbruten behandling.

Malignt neuroleptikasyndrom är en sällsynt komplikation vid tetrabenazinbehandling. Malignt neuroleptikasyndrom inträffar oftast tidigt i behandlingen, som reaktion på ändrad dosering eller efter långvarig behandling. Huvudsymtomen vid detta tillstånd är mentala förändringar, rigiditet, hypotermi, autonom dysfunktion (svettningar och blodtryckssvängningar) och förhöjda nivåer av kreatininfosfokinas. Om Malignt neuroleptikasyndrom misstänks, bör tetrabenazin avbrytas genast och lämplig behandling initieras.

Förlängning av QTc-intervall

Tetrabenazin orsakar en liten ökning (upp till 8 ms) i det korrigerade QT-intervallet. Tetrabenazin bör användas med försiktighet i kombination med andra läkemedel som är kända för att förlänga QTc och hos patienter med kongenitala långa QT-syndrom och tidigare kardiella arrytmier (se avsnitt 4.5).

Depression/suicidalitet

Tetrabenazin kan orsaka depression eller förvärra redan existerande depression. Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som tar denna produkt. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med depression, tidigare självmordsförsök eller självmordstankar i anamnesen (se även avsnitt 4.3). Patienterna bör övervakas noga avseende uppkomst av sådana biverkningar och patienter och deras vårdgivare bör informeras om riskerna och uppmanas att omedelbart rapportera alla misstänkta problem till sin läkare.

Om depression eller självmordstankar uppträder kan detta ibland kontrolleras genom att minska dosen av tetrabenazin och/eller påbörja antidepressiv behandling. Om depressionen eller självmordstankarna är svåra eller ihållande, bör utsättande av tetrabenazin och insättande av antidepressiv behandling övervägas. Det finns en potentiell risk för förekomst eller försämring av ilska och aggressivt beteende hos patienter som behandlas med tetrabenazin och som tidigare haft depression eller andra psykiska sjukdomar.

MAO-hämmare

MAO-hämmare är kontraindicerade vid användning av tetrabenazin (se avsnitt 4.3) och ska sättas ut 14 dagar innan behandling med tetrabenazin påbörjas.

Akatisi, rastlöshet och agitation

Patienter som tar tetrabenazin ska övervakas med avseende på förekomst av extrapyramidala symtom och akatisi och även för tecken och symtom på rastlöshet och agitation, eftersom dessa kan vara tecken på utveckling av akatisi. Om patienten utvecklar akatisi bör tetrabenazindosen minskas. Hos vissa patienter kan behandlingen behöva avbrytas.

Ortostatisk hypotension

Tetrabenazin kan orsaka postural hypotension vid terapeutiska doser. Detta bör beaktas hos patienter som har benägenhet för hypotoni eller dess effekter. Övervakning av vitala tecken i stående ställning bör övervägas hos patienter som har benägenhet för hypotoni.

Hyperprolaktinemi

Tetrabenazin ökar prolaktinkoncentrationen i serum hos människor. Efter administrering av 25 mg till friska frivilliga försökspersoner ökade de maximala prolaktinnivåerna i plasma 4- till 5-faldigt. Vävnadsodlingsexperiment visar att cirka en tredjedel av human bröstcancer är prolaktinberoende *in*

vitro, en faktor som kan ha betydelse om behandling med tetrabenazin övervägs för en patient med tidigare upptäckt bröstcancer. Även om amenorré, galaktorré, gynekomasti och impotens kan orsakas av förhöjda serumkoncentrationer är den kliniska signifikansen av förhöjda prolaktinkoncentrationer i serum okänd för de flesta patienter.

Kronisk ökning av prolaktinnivåerna i serum (även om detta inte utvärderats under utvecklingsprocessen för tetrabenazin) har associerats med låga nivåer av östrogen och ökad risk för osteoporos. Om det finns en klinisk misstanke om symtomatisk hyperprolaktinemi, bör lämpliga laboratorietester utföras och utsättande av tetrabenazin övervägas.

Bindning till melanininnehållande vävnader

Eftersom tetrabenazin eller dess metaboliter binder till melanininnehållande vävnader, kan det ackumuleras i dessa vävnader över tid. Detta ökar möjligheten att tetrabenazin kan orsaka toxicitet i dessa vävnader efter långvarig användning. Den kliniska relevansen av tetrabenazins bindning till melanininnehållande vävnader är okänd.

Även om det inte finns några särskilda rekommendationer för periodisk kontroll av ögonen, bör forskrivare vara medvetna om risken för effekter på ögonen efter långvarig exponering.

Interaktioner mellan läkemedel och sjukdomar

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tetmodis ska inte användas samtidigt med reserpin och MAO-hämmare.

Levodopa bör administreras med försiktighet när Tetmodis ges.

Samtidig användning av Tetmodis med tricykliska antidepressiva medel, alkohol, opioider, betablockerande medel, antihypertensiva läkemedel, sömnmedel och neuroleptika rekommenderas inte.

Inga interaktionsstudier har utförts med tetrabenazin *in vivo*, och metaboliserande enzymer är delvis okända. Studier *in vitro* visar att tetrabenazin kan vara en CYP2D6-hämmare och kan därför orsaka ökade plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP2D6.

In vitro och *in vivo* studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -DTBZ och β -DTBZ är substrat för CYP2D6. Hämmare av CYP2D6 (t.ex. fluoxetin, paroxetin, terbinafin, moklobemid och kinidin) kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av α -DTBZ and β -DTBZ, varför de endast bör kombineras med försiktighet. En minskning av tetrabenazindosen kan vara nödvändig.

Tetrabenazin bör användas med försiktighet ihop med läkemedel som är kända för att förlänga QTc, däribland antipsykotiska läkemedel (t.ex. klorpromazin, tioridazin), antibiotika (t.ex. gatifloxacin, moxifloxacin) och klass IA och klass III antiarytmiska läkemedel (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier är otillräckliga när det gäller effekter på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller utveckling post partum (se avsnitt 5.3). Det finns inga eller begränsad information från användning av

tetrabenazin hos gravida kvinnor och den möjliga risken för människa är okänd. Tetmodis bör inte användas under graviditet om någon annan behandling är tillgänglig.

Amning

Tetrabenazin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning måste upphöra om behandling med tetrabenazin är nödvändig.

Fertilitet

I djurstudier med tetrabenazin observerades inga tecken på effekt på graviditet eller överlevnad i livmodern. Den kvinnliga cykeln förlängdes och en fördröjning i fertilitet observerades (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör upplysas om att Tetmodis kan orsaka sömnhet och därför kan förändra deras prestationsförmåga för olika färdigheter (körförmåga, användning av maskiner etc.) i varierande grad, beroende på dos och individuell mottaglighet.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar är uppdelade efter organklass och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)

Psykiska störningar

Mycket vanliga: depression,

Vanliga: oro, sömnlöshet, förvirring

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sömnhet (med högre doser), Parkinson-liknande syndrom (med högre doser)

Mindre vanliga: förändrade medvetandenivåer

Sällsynta: malignt neuroleptikasyndrom (NMS) (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: hypotoni

Magtarmkanalen

Vanliga: dysfagi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: svåra extrapyramidala symptom, t.ex. muskulär rigiditet, autonomisk dysfunktion

Mycket sällsynta: Skeletal muskelskada

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga : hypotermi

För följande biverkningar går det inte att uppskatta förekomsten utifrån tillgängliga uppgifter:

Psykiska störningar: desorientering, nervositet

Centrala och perifera nervsystemet: ataxi, akatisi, dystoni, yrsel, amnesi

Hjärtat: bradykardi

Blodkärl: ortostatisk hypotension

Magtarmkanalen: epigastrisk smärta, muntorrhet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symptom på överdosering kan innefatta sömnhet, svettningar, hypotoni och hypotermi. Behandlingen är symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX06

De centrala effekterna av Tetmodis liknar mycket effekterna av reserpin, men Tetmodis skiljer sig från Reserpin i det att den har mindre perifer aktivitet och verkar under mycket kortare tid.

Djurstudier har visat att tetrabenazin stör metabolismen för biogena aminer, t.ex. den för serotonin och noradrenalin, och att denna aktivitet är begränsad till hjärnan. Antagandet är att denna effekt av tetrabenazin på aminerna i hjärnan förklarar de kliniska effekterna i hjärnan. Tetrabenazin hämmar återupptaget av monoaminer i nervterminalen i de presynaptiska neuronerna i det centrala nervsystemet. Detta leder till en uttömning av monoaminer, däribland dopamin. Dopaminuttömning resulterar i hypokineses som leder till en minskning av choreans svårighetsgrad. Tetrabenazin hämmar återupptaget av monoaminer i synaptiska nervterminaler genom en reversibel och kortvarig bindning till den vesikulära monoamintransportören (VMAT). VMAT2 transporterar monoaminer speciellt i perifera och centrala neuroner, medan VMAT1 reglerar transporten i perifera kromaffinvävnader. Tetrabenazin har en högre affinitet för VMAT2 än för VMAT1. Därmed har tetrabenazin en kort, hård perifer effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption / Distribution

Tetrabenazin absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Dess absorption påverkas inte av matintag.

Klinisk testning har visat att en enkel dos tetrabenazin genomgår omfattande absorption ($\geq 75\%$) från mag-tarmkanalen.

Plasmanivåerna av tetrabenazin minskar snabbt, med en halveringstid på 1,9 timmar.

Metabolism

Tetrabenazin har låg och oregelbunden biotillgänglighet (4,9% till 6%). Det verkar i stor utsträckning metaboliseras genom första passagemetabolism. Huvudmetaboliterna, alfa-dihydrotetrabenazin (α -HTBZ) och β -dihydrotetrabensin (β -HTBZ), bildas genom reduktion.

De primära metaboliterna α -HTBZ och β -HTBZ metaboliseras huvudsakligen av leverenzymet cytokromP450 2D6. CYP2D6-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av dessa metaboliter.

Eliminering

Tetrabenazin elimineras huvudsakligen i metaboliserad form i urinen (endast 2,1% av tetrabenazin utsöndras oförändrat i urinen).

Linjäritet / icke-linjäritet

Efter administrering av enstaka doser från 12,5 till 50 mg tetrabenazin ökade den maximala plasmakoncentration och arean under kurvan i proportion till dosen, vilket indikerar en linjär kinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering hade de effekter som observerades med oralt administrerat tetrabenazin samband med uttömning av centrala lager av monoaminer. Vanliga symptom var hypoaktivitet, letargi, strabismus eller slutna ögon. Primära farmakologiska effekter som sedering observerades och dosbegränsning övervägdes.

Den genotoxiska potentialen hos tetrabenazin har studerats vid en serie konventionella tester. *In vitro* var tetrabenazin negativt för punktmutationer och positivt för kromosomala avvikelser i äggcellerna hos kinesisk hamster, endast vid cytotoxiska koncentrationer. Tetrabenazin var inte genotoxiskt i ett test *in vivo* avseende kromosomal avvikelse; dock har inte studier utförts beträffande karcinogenicitet.

I en studie där fertilitet och tidig embryonal utveckling undersöktes vid systemisk exponering under de som observerats kliniskt visades inga effekter på graviditet eller överlevnad i uterus i råttor. Längden av österi cykeln var förlängd och en fördröjning av fertiliteten sågs hos råttthonor. Reproduktionen var opåverkad hos hanråttor.

Tetrabenazin var inte embryotoxiskt eller teratogent hos kanin; dock var den observerade systemiska exponeringen lägre än den som observerades kliniskt. De möjliga embryotoxiska och teratogena effekterna studerades också otillräckligt hos råttor. I en peri/postnatal studie hos råttor observerades ökad neonatal dödlighet, vars orsak är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Talk
Järnoxid gul E172
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara burken i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit rund burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett barnskyddat, garantiförslutet skruvlock i polypropen (PP) med fastsatt torkmedel innehållande 112 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25035

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 december 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 16 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.04.2022