

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tetmodis 25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 25 mg tetrabenazina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 60,8 mg laktoze (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Žute, okrugle tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani i oznakom „TE25“ na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tetmodis je indiciran kod hiperkinetskih motoričkih poremećaja kod Huntingtonove koreje.

4.2 Doziranje i način primjene

Tablete su namijenjene za primjenu kroz usta. Terapiju mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju hiperkinetskih poremećaja.

Doziranje

Odrasli

Huntingtonova koreja

Doziranje i primjena prilagođavaju se pojedinom bolesniku, pa se stoga nude samo smjernice.

Preporučuje se početna doza od 12,5 mg jedanput do tri puta na dan. Ta se doza može povećavati svakih tri do četiri dana za 12,5 mg sve dok se ne primijeti optimalni učinak ili dok se ne pojave znakovi nepodnošenja (sedacija, parkinsonizam, depresija).

Maksimalna dnevna doza iznosi 200 mg na dan.

Ako nakon sedam dana nema poboljšanja uz maksimalnu dozu, bolesniku ovaj lijek najvjerojatnije neće koristiti čak niti ako se poveća doza ili produlji trajanje liječenja.

Starija populacija

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih bolesnika, ali tetrabenazin se primjenjuje u starijih

bolesnika u standardnoj dozi bez vidljivih štetnih učinaka. Nuspojave slične parkinsonizmu dosta su česte u ovih bolesnika i mogu ograničiti dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tetrabenazina u djece nisu ustanovljene.

Ova se terapija ne preporučuje kod djece.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Savjetuje se oprez u liječenju ovih bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tetrabenazin može blokirati djelovanje rezerpina. Stoga se ova dva lijeka ne smiju uzimati istovremeno.
- Primjena inhibitora monoaminooksidaze.
- Oštećena funkcija jetre.
- Prisutnost hipokinetsko-rigidnog sindroma (parkinsonizam).
- Nekontrolirana ili slabo kontrolirana depresija. Bolesnici koji aktivno promišljaju o samoubojstvu.
- Dojenje.
- Feokromocitom.
- Tumori ovisni o prolaktinu, npr., tumor hipofize ili rak dojke.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dozu tetrabenazina treba titrirati kako bi se utvrdila najprikladnija doza za svakog bolesnika.

In vitro i in vivo ispitivanja pokazuju da su metaboliti tetrabenazina α -HTBZ i β -HTBZ supstrati za CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Stoga, na potrebnu dozu mogu utjecati bolesnikov CYP2D6 status metaboliziranja i istovremeno primijenjeni lijekovi koji su snažni inhibitori CYP2D6 (vidjeti dio 4.5).

Kada se prvi put propisuje, terapiju tetrabenazinom treba polako titrirati tijekom nekoliko tjedana kako bi se omogućilo utvrđivanje doze koja i smanjuje simptome koreje i dobro se podnosi. Ako se nuspojava ne ukloni ili ne smanji, treba razmotriti prestanak primjene tetrabenazina.

Kad se jednom postigne stabilna doza, liječenje treba povremeno preispitati u kontekstu bolesnikovog osnovnog stanja i istovremeno primjenjivanih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Parkinsonizam

Tetrabenazin može izazvati parkinsonizam i pogoršati postojeće simptome Parkinsonove bolesti. U tim je slučajevima potrebno smanjiti dozu i razmotriti prekid primjene tetrabenazina ukoliko nuspojave ne nestanu.

Sedacija i somnolencija

Sedacija je najčešća nuspojava tetrabenazina koja ograničava dozu. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne obavljaju radnje koje zahtijevaju mentalnu spremnost, kao što su upravljanje motornim vozilom ili opasnim strojevima, sve dok ne budu na dozi održavanja tetrabenazinom i ne saznaju kako lijek utječe na njih.

Neuroleptički maligni sindrom

Opisan je neuroleptički maligni sindrom tijekom uzimanja i nakon naglog prekida primjene tetrabenazina.

Neuroleptički maligni sindrom rijetka je komplikacija terapije tetrabenazinom. Neuroleptički maligni sindrom najčešće nastaje na početku liječenja, kao odgovor na promjenu doze ili nakon duljeg liječenja. Glavni simptomi ovog stanja su psihičke promjene, rigiditet, hipertermija, poremećaj

funkcije autonomnog živčanog sustava (znojenje i fluktuacije krvnog tlaka) i povišena razina kreatinin fosfokinaze. Ukoliko se posumnja na neuroleptički maligni sindrom, odmah se mora prekinuti primjena tetrabenazina i uvesti odgovarajuće liječenje.

Produljenje QTc intervala

Tetrabenazin uzrokuje malo produljenje (do 8 ms) korigiranog QT intervala. Tetrabenazin se mora primjenjivati s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval i u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala i srčanim aritmijama u anamnezi (vidjeti dio 4.5).

Depresija/suicidalnost

Tetrabenazin može uzrokovati depresiju ili pogoršati onu već prisutnu. U bolesnika koji uzimaju ovaj lijek zabilježeni su slučajevi promišljanja o samoubojstvu i suicidalnog ponašanja. Osobit je oprez potreban prilikom liječenja bolesnika koji su već imali depresiju ili prethodno pokušali samoubojstvo ili promišljali o samoubojstvu (vidjeti dio 4.3). Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave takvih štetnih događaja, a bolesnike i njihove negovatelje obavijestiti o rizicima te im savjetovati da svaki razlog za zabrinutost odmah prijave liječniku.

Ako se pojave depresija ili promišljanje o samoubojstvu, može ih se kontrolirati sniženjem doze tetrabenazina i/ili uvođenjem terapije antidepresivima. Ako su depresija ili promišljanje o samoubojstvu izraženi ili uporno traju, mora se razmotriti prekid primjene tetrabenazina i uvođenje terapije antidepresivima.

Postoji mogući rizik od pojave ili pogoršanja ljutnje i agresivnog ponašanja u bolesnika koji uzimaju tetrabenazin i imaju anamnezu depresije ili druge psihijatrijske bolesti.

MAO inhibitori

Kod primjene tetrabenazina MAO inhibitori su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3) i njihova se primjena mora prekinuti 14 dana prije početka liječenja tetrabenazinom.

Akatizija, nemir i agitacija

Bolesnike koji uzimaju tetrabenazin treba pratiti zbog moguće prisutnosti ekstrapiramidalnih simptoma i akatizije te zbog znakova i simptoma nemira i agitacije, jer to mogu biti pokazatelji razvoja akatizije. Ako bolesnik razvije akatiziju, doza tetrabenazina mora se sniziti. U nekih će bolesnika možda biti potrebno prekinuti terapiju.

Ortostatska hipotenzija

Tetrabenazin može izazvati posturalnu hipotenziju pri terapijskim dozama. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika koji su osjetljivi na hipotenziju ili njene učinke. Kod pacijenata koji naginju hipotenziji preporuča se praćenje vitalnih znakova u stajaćem položaju.

Hiperprolaktinemija

Tetrabenazin povišuje koncentracije prolaktina u serumu u ljudi. Nakon primjene 25 mg zdravim dobrovoljcima, vršne razine prolaktina u plazmi povišile su se 4 do 5 puta. Pokusi na kulturama tkiva pokazuju da je približno jedna trećina raka dojke u ljudi ovisna o prolaktinu in vitro, što je potencijalno važan čimbenik ako se razmatra primjena tetrabenazina u bolesnika s prethodno otkrivenim rakom dojke. Iako amenoreja, galaktoreja, ginekomastija i impotencija mogu biti posljedica povišenih koncentracija prolaktina u serumu, klinička značajnost povišenih koncentracija prolaktina za većinu bolesnika nije poznata.

Kronično povišene razine prolaktina u serumu (iako nije procijenjeno u programu razvoja tetrabenazina) povezane su s niskim razinama estrogena i povišenim rizikom od osteoporoze. Ako postoji klinička sumnja na simptomatsku hiperprolaktinemiju moraju se provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage i mora se razmotriti prekid primjene tetrabenazina.

Vežanje za tkiva koja sadrže melanin

Budući da se tetrabenazin ili njegovi metaboliti vežu za tkiva koja sadrže melanin, on se s vremenom može nakupiti u tim tkivima. Zbog toga postoji mogućnost da tetrabenazin u tim tkivima prouzroči toksičnost nakon dugotrajne primjene. Klinička važnost vežanja tetrabenazina za tkiva koja sadrže melanin nije poznata.

Iako nema određenih preporuka za povremeno oftalmološko praćenje, liječnici moraju biti upoznati s mogućnošću oftalmoloških učinaka nakon dugotrajne izloženosti.

Interakcije lijek-bolest

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tetmodis se ne smije primjenjivati istovremeno s rezerpinom i MAO inhibitorima.

Levodopu je potrebno primjenjivati s oprezom kod terapije Tetmodisom.

Ne preporučuje se istovremena primjena tricikličkih antidepresiva, alkohola, opioda, beta blokatora, antihipertenziva, hipnotika i neuroleptika.

Nisu provedena ispitivanja interakcija tetrabenazina in vivo pa enzimi koji sudjeluju u metabolizmu djelomično nisu poznati. In vitro ispitivanja pokazuju da tetrabenazin može inhibirati CYP2D6 i tako uzrokovati povišenje plazmatske koncentracije lijekova koje metabolizira CYP2D6.

In vitro i in vivo ispitivanja pokazuju da su metaboliti tetrabenazina α -DTBZ i β -DTBZ supstrati za CYP2D6. Inhibitori CYP2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin, terbinafin, moklobemid i kinidin) mogu izazvati povišenje plazmatskih koncentracija α -HTBZ i β -HTBZ, zbog čega se moraju primjenjivati s oprezom. Možda bude potrebno smanjiti dozu tetrabenazina.

Tetrabenazin se mora oprezno primjenjivati s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval, uključujući antipsihotičke lijekove (npr. klorpromazin, tioridazin), antibiotike (npr. gatifloksacin, moksifloksacin) i antiaritmike klase IA i III (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu učinaka na trudnoću, embriofetalni razvoj, rođenje i postpartalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni tetrabenazina u trudnica i nije poznato kakav je mogući rizik za ljude. Tetmodis se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako nikakvo drugo liječenje nije dostupno.

Dojenje

Tetrabenazin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Dojenje se mora prekinuti ukoliko je neophodno liječenje tetrabenazinom.

Plodnost

U ispitivanjima tetrabenazina na životinjama nije bilo dokaza učinka na trudnoću ili preživljenje in utero. Ciklus se u ženki produljio i opaženo je kašnjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti da Tetmodis može uzrokovati somnolenciju i tako u različitom stupnju, ovisno o dozi i osjetljivosti pojedinog bolesnika, utjecati na njihovo obavljanje zadataka koji zahtijevaju vještinu (sposobnost upravljanja vozilima, rad sa strojevima itd.).

4.8 Nuspojave

Sljedeće nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i njihovoj učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo često: depresija

Često: anksioznost, nesanicna, konfuzija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: somnolencija (pri višim dozama), sindrom sličan parkinsonizmu (pri višim dozama)

Manje često: promijenjena razina svijesti

Rijetko: neuroleptički maligni sindrom (NMS) (vidjeti dio 4.4)

Krvožilni poremećaji

Često: hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: disfagija, mučnina, povraćanje, proljev, opstipacija

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: teški ekstrapiramidalni simptomi uključujući rigiditet mišića, poremećaj funkcije autonomnog živčanog sustava

Vrlo rijetko: oštećenje skeletnih mišića

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: hipotermija

Za sljedeće nuspojave nije moguće procijeniti učestalost iz dostupnih podataka:

Psihijatrijski poremećaji: dezorijentacija, nervoza

Poremećaji živčanog sustava: ataksija, akatizija, distonija, vrtoglavica, amnezija

Srčani poremećaji: bradikardija

Krvožilni poremećaji: ortostatska hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava: bol u epigastriju, suha usta

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi povezani s predoziranje tetrabenazinom mogu uključivati somnolenciju, znojenje, hipotenziju i hipotermiju. Liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX06

Učinci Tetmodisa na središnji živčani sustav vrlo su slični učincima rezerpina, ali se razlikuju po tome što Tetmodis slabije djeluje na periferni živčani sustav i djelovanje mu je kratkotrajnije.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da tetrabenazin remeti metabolizam biogenih amina, na primjer,

serotonina i noradrenalina, i da je to djelovanje ograničeno na mozak. Pretpostavlja se da ovaj učinak tetrabenazina na amine u mozgu objašnjava kliničke učinke u mozgu.

Tetrabenazin inhibira ponovnu pohranu monoamina u neuroterminalnim ograncima presinaptičkih neurona središnjeg živčanog sustava. Posljedica toga je deplecija monoamina, uključujući dopamina. Rezultat deplecije dopamina je hipokineza, što smanjuje težinu koreje.

Tetrabenazin inhibira ponovnu pohranu monoamina u sinaptičkim ograncima neurona tako što se reverzibilno i kratkotrajno veže za vezikularni monoaminski prijenosnik (VMAT). VMAT2 prenosi monoamine posebno u neuronima perifernog i središnjeg živčanog sustava, dok VMAT1 regulira njihov prijenos u perifernim kromafinim tkivima. Tetrabenazin ima veći afinitet prema VMAT2 nego prema VMAT1. Na taj način tetrabenazin ima kratkotrajni, mali periferni učinak.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija/distribucija

Tetrabenazin se brzo i potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Uzimanje hrane ne utječe na apsorpciju.

Kliničko testiranje pokazalo je da se jedna doza tetrabenazina opsežno apsorbira ($\geq 75\%$) iz probavnog sustava.

Razine tetrabenazina u plazmi brzo opadaju, uz poluvijek od 1,9 sati.

Biotransformacija

Bioraspoloživost tetrabenazina je slaba i nepredvidljiva (4,9% do 6%). Čini se da se opsežno metabolizira prvim prolaskom kroz jetru. Glavni metaboliti, alfa-dihidotetrabenazin (α -HTBZ) i β -dihidotetrabenazin (β -HTBZ), nastaju redukcijom.

Primarne metabolite α -HTBZ i β -HTBZ uglavnom metabolizira enzim citokroma P450 2D6 u jetri. Inhibitori CYP2D6 mogu povećati koncentraciju ovih metabolita u plazmi.

Eliminacija

Tetrabenazin se većinom eliminira u metaboliziranom obliku mokraćom (samo 2,1% tetrabenazina izluči se u mokraći u neizmijenjenom obliku).

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene jedne doze od 12,5 do 50 mg tetrabenazina, maksimalna koncentracija u plazmi i površina ispod krivulje povećale su se proporcionalno dozi, što pokazuje da je kinetika linearna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, primijećeni učinci kod peroralne primjene tetrabenazina bili su povezani sa smanjenjem zaliha monoamina u središnjem živčanom sustavu. Česti simptomi bili su hipoaktivnost, letargija, strabizam ili zatvorene oči. Prvenstveno su bili primijećeni farmakološki učinci poput sedacije, za koje se smatra da ograničuju veličinu doze.

Genotoksični potencijal tetrabenazina ispitivao se nizom konvencionalnih pretraga. In vitro, tetrabenazin nije izazvao točkaste mutacije, ali je izazvao kromosomske aberacije u stanicama jajnika kineskog hrčka, no samo pri citotoksičnim koncentracijama. Tetrabenazin nije bio genotoksičan na testu kromosomskih aberacija in vivo; međutim, nisu provedena ispitivanja njegove kancerogenosti.

U ispitivanjima utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj pri sistemske izloženosti manjoj od one u kliničkim uvjetima, nije bilo dokaza utjecaja na skotnost štakora ili njihovo preživljenje in utero. Ciklus estrusa bio je produljen i opaženo je kašnjenje u plodnosti kod ženki štakora. U mužjaka štakora nije bilo učinaka na reprodukciju.

Tetrabenazin nije bio embriotoksičan niti teratogen kod kunića; međutim, ispitivana sustavna

izloženost bila je niža od one kakva se vidi u kliničkim uvjetima. Mogući embriotoksični i teratogeni učinci nisu dovoljno ispitani ni u štakora. U peri/postnatalnom ispitivanju kod štakora primijećena je povećana neonatalna smrtnost, čiji uzrok nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kukuruzni škrob, prethodno geliran

Laktoza hidrat

Talk

Željezov oksid, žuti (E172)

Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela, okrugla bočica za tablete od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 112 tableta, sa zaštitnom, sigurnosnom kapicom za djecu s navojem od polipropilena (PP) u kojoj se nalazi sredstvo za sušenje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Beč, Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-895447033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08. rujna 2022./ 31. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. ožujka 2023.