

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tetmodis 25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje tetrabenazinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 60,8 mg laktózy, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Žluté, kulaté tablety s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženou značkou „TE25“ na druhé straně.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tetmodis je určen k léčbě hyperkinetických pohybových poruch s Huntingtonovou choreou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Na léčbu by měl dohlížet lékař, jenž má zkušenosti s léčením hyperkinetických poruch.

Dávkování

Dospělí

Huntingtonova chorea

Dávkování a podávání je stanoveno individuálně pro každého pacienta, proto je zde uvedeno pouze doporučení.

Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg jednou až třikrát denně. Dávku můžete zvyšovat každý třetí nebo čtvrtý den o 12,5 mg, dokud nedosáhnete optimálního účinku nebo dokud se nedostaví projevy nesnášenlivosti (zklidnění, parkinsonismus, deprese).

Maximální denní dávka je 200 mg.

Jestliže při užívání maximální dávky po dobu několika dnů nedochází ke zlepšení, je nepravděpodobné, že lék bude pro pacienta přínosný, a to i pokud se zvýší dávka nebo prodlouží trvání léčby.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly provedeny žádné specifické studie, ale při podávání obvyklé dávky tetrabenazinu starším pacientům nebyly zaznamenány žádné zjevné negativní vlivy. U těchto pacientů se dosti často vyskytují parkinsonské vedlejší účinky, jež mohou zapříčinit omezení dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

Tato léčba se u dětí nedoporučuje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie. Při léčbě těchto pacientů je zapotřebí opatrnosti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Tetrabenazin může blokovat působení reserpinu. Proto by se tyto látky neměly podávat souběžně.
- Používání inhibitorů monoaminoxidázy.
- Porucha funkce jater.
- Výskyt parkinsonského syndromu (parkinsonismu).
- Neléčená nebo nedostatečně léčená deprese. Pacienti se sklony k sebevraždě.
- Kojení.
- Feochromocytom.
- Nádory závislé na prolaktinu, jako rakovina hypofýzy nebo prsu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dávka tetrabenazinu má být titrována, aby byla stanovena nejvhodnější dávka pro každého pacienta.

In vitro a *in vivo* studie ukazují, že metabolity tetrabenazinu α -HTBZ a β -HTBZ jsou substráty pro CYP2D6 (viz bod 5.2). Proto mohou být požadavky na dávku ovlivněny pacientovým metabolickým statutem pro CYP2D6 a souběžnou léčbou silnými inhibitory CYP2D6 (viz bod 4.5).

Při zahájení léčby má být dávka tetrabenazinu pomalu titrována po dobu několika týdnů, aby bylo možno určit dávku, která zároveň snižuje choreu a je dobře tolerována. Pokud nežádoucí účinky neodezní, nebo se nesníží, je potřeba zvážit přerušení léčby tetrabenazinem.

Jakmile je dosaženo stabilní dávky, je potřeba léčbu pravidelně přehodnocovat v kontextu základního pacientova onemocnění a souběžné léčby (viz bod 4.5).

Parkinsonismus

Tetrabenazin může vyvolat parkinsonismus a zhoršit již dříve existující příznaky Parkinsonovy choroby. V takovém případě je potřeba zvážit snížení dávky a přerušení léčby, nedejde-li k odeznění takové příhody.

Sedace a somnolence

Sedace je nejčastějším nežádoucím účinkem tetrabenazinu limitujícím dávku. Pacienty je potřeba varovat před prováděním činností, které vyžadují mentální pohotovost, jako je např. řízení motorových vozidel nebo obsluha nebezpečných strojů, do doby, než jsou nastaveni na udržovací dávku tetrabenazinu a vědí, jak na ně přípravek působí.

Zhoubný neuroleptický syndrom

Během léčby tetrabenazinem a po jejím náhlém přerušení byl zaznamenán výskyt zhoubného neuroleptického syndromu.

Zhoubný neuroleptický syndrom patří ke vzácným komplikacím způsobeným podáváním tetrabenazinu. Zhoubný neuroleptický syndrom se nejčastěji objevuje v raném stadiu léčby v odpovědi na změnu dávky nebo v případě prodloužené léčby. K hlavním příznakům tohoto stavu patří duševní změny, rigidita, hypertermie, autonomní dysfunkce (pocení a kolísání krevního tlaku) a zvýšená hladina kreatinfosfokinázy. Pokud existuje podezření na zhoubný neuroleptický syndrom, je třeba okamžitě přerušit podávání tetrabenazinu a zahájit vhodnou léčbu.

Prodloužení QTc intervalu

Tetrabenazin způsobuje mírné zvýšení (do 8 msec) u QT intervalu s korekcí podle srdeční frekvence. Proto je třeba dbát opatrnosti při podávání v kombinaci s jinými léky prodlužujícími QTc a u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT nebo u pacientů, kteří v minulosti trpěli srdeční arytmií (viz bod 4.5).

Deprese/sebevražedné sklony

Tetrabenazin může způsobit depresi nebo zhoršit stávající depresi. U pacientů užívajících tento přípravek byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a chování. Zvláštní opatrnosti je potřeba dbát při léčbě pacientů s depresí nebo sebevražednými pokusy a myšlenkami v anamnéze (viz také bod 4.3). Pacienti mají být pečlivě sledováni na vznik takových nežádoucích účinků a pacienti a jejich pečovatelé mají být informováni o rizicích a je potřeba je instruovat, aby okamžitě oznámili své obavy svému lékaři. Pokud se vyskytne deprese nebo sebevražedné myšlenky, může dojít k úpravě snížením dávky tetrabenazinu a / nebo zahájením antidepressivní léčby. Pokud je deprese nebo sebevražedné myšlení hluboké nebo přetrvává, je třeba zvážit přerušení léčby tetrabenazinem a zahájení antidepressivní léčby. Existuje potenciální riziko hněvu a agresivního chování, ke kterému dochází nebo se zhoršuje u pacientů užívajících tetrabenazin s anamnézou deprese nebo jiných psychiatrických onemocnění.

Inhibitory MAO

Při podávání tetrabenazinu je podávání inhibitorů MAO kontraindikováno (viz bod 4.3) a má být přerušeno 14 dní před zahájením léčby tetrabenazinem.

Akatizie, neklid a agitace

Pacienti užívající tetrabenazin mají být sledováni na přítomnost extrapyramidových příznaků a akatizie, jakožto i známky a příznaky neklidu a agitace, jelikož tyto mohou indikovat vývoj akatizie. Pokud se u pacienta vyvine akatizie, dávka tetrabenazinu má být snížena. Někteří pacienti mohou vyžadovat přerušení léčby.

Ortostatická hypotenze

Tetrabenazin může v terapeutických dávkách způsobit posturální hypotenzi. Toto je potřeba zvážit u pacientů, kteří mohou být citliví na hypotenzi nebo její příznaky. U pacientů citlivých na hypotenzi má být zvážena možnost monitorování vitálních funkcí.

Hyperprolaktinémie

Tetrabenazin zvyšuje hladiny sérového prolaktinu u lidí. Po podání 25 mg zdravým dobrovolníkům se maximální hladiny prolaktinu v plazmě zvýšily čtyřikrát až pětkrát. Experimenty s tkáňovými kulturami naznačují, že přibližně jedna třetina karcinomů prsu u lidí je závislá na prolaktinu *in vitro*, což je faktor, který má potenciální význam, pokud se u pacienta s dříve detekovaným karcinomem prsu zvažuje tetrabenazin. Ačkoli amenorrhea, galactorrhea, gynekomastie a impotence mohou být způsobeny zvýšenými sérovými koncentracemi, není klinický význam zvýšené koncentrace prolaktinu v séru pro většinu pacientů znám.

Chronické zvýšení hladin sérového prolaktinu (i když nebylo během vývoje tetrabenazinu vyhodnoceno) bylo spojeno s nízkou hladinou estrogenu a zvýšeným rizikem osteoporózy. Pokud existuje klinické podezření na symptomatickou hyperprolaktinémii, je třeba provést příslušné laboratorní vyšetření a zvážit přerušení léčby tetrabenazinem.

Vazba na tkáň obsahující melanin

Jelikož se tetrabenazin nebo jeho metabolity vážou na tkáň obsahující melanin, může v nich v průběhu času dojít k jeho akumulaci. To přináší možnost, že v nich tetrabenazin může po dlouhém podávání způsobit toxicitu. Klinická relevance vazby tetrabenazinu na tkáň obsahující melanin není známa. Přestože neexistují žádná konkrétní doporučení pro pravidelné sledování očí, lékař by si měl být vědom možných účinků na oči po dlouhodobé expozici.

Lékové interakce

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Tetmodis by se neměl podávat v kombinaci s reserpinem a inhibitory MAO.

Opatrnosti je zapotřebí, je-li současně s přípravkem Tetmodis podávána levodopa.

Tento přípravek se také nedoporučuje kombinovat s tricyklickými antidepresivy, alkoholem, opioidy, beta-blokátory, antihypertenzivy, hypnotiky a neuroleptiky.

In vivo nebyly provedeny žádné studie vzájemného působení tetrabenazinu a jiných látek a metabolizující enzymy jsou částečně neznámé. Studie *in vitro* naznačují, že tetrabenazin může působit jako inhibitor CYP2D6, a proto může způsobovat nárůst koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 v plazmě.

In vitro a *in vivo* studie ukazují, že metabolity tetrabenazinu α -DTBZ a β -DTBZ jsou substráty pro CYP2D6. Inhibitory CYP2D6 (např. fluoxetin, paroxetin, terbinafin, moklobemid a chinidin) mohou zapříčinit zvýšenou koncentraci α -HTBZ a β -HTBZ v plazmě, a proto by měly být současně používány s tetrabenazinem pouze s opatrností. V takovém případě může dojít k nutnosti snížení dávky tetrabenazinu.

Zvýšené opatrnosti dbejte, pokud používáte tetrabenazin současně s léky, které prodlužují QTc, jako antipsychotika (např. chlorpromazin, thioridazin), antibiotika (např. gatifloxacin, moxifloxacin) a antiarytmika třídy Ia a III (např. chinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech týkající se účinků na těhotenství, vývoj embrya a plodu, porod a postnatální vývoj jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Údaje o podávání tetrabenazinu těhotným ženám jsou nepostačující a možná rizika pro člověka nejsou známa. Přípravek Tetmodis se v těhotenství nemá podávat, ledaže není k dispozici žádná jiná léčba.

Kojení

Podávání tetrabenazinu je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Jestliže je léčení tetrabenazinem nutné, kojení musí být přerušeno.

Fertilita

Ve studiích s tetrabenazinem provedených na zvířatech nebyl zaznamenán žádný účinek na těhotenství, nebo na přežití *in-utero*. Délka cyklu samic byla prodloužena a bylo pozorováno zpoždění fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba poučit, že přípravek Tetmodis může způsobit ospalost, a proto může v různé míře, v závislosti na dávce a individuální náchylnosti, ovlivnit jejich schopnost provádět odborné úkoly (řízení, obsluha strojů atd.).

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny dle třídy orgánových systémů a své četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: deprese

Časté: úzkost, insomnie, zmatenost

Poruchy nervového systému

Velmi časté: ospalost (při větších dávkách), parkinsonský syndrom (při větších dávkách)

Méně časté: alterace vědomí

Vzácné: zhoubný neuroleptický syndrom (NMS) (viz bod 4.4)

Cévní poruchy

Časté: hypotenze

Gastrointestinální poruchy

Časté: dysfagie, nauzea, zvracení, průjem, zácpa

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: závažné extrapyramidové příznaky jako svalová ztuhlost nebo autonomní dysfunkce

Velmi vzácné: poškození kosterního svalstva

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: hypertermie

U níže uvedených nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů stanovit četnost výskytu:

Psychiatrické poruchy: dezorientace, nervozita

Poruchy nervového systému: ataxie, akatizie, dystonie, závratě, amnézie

Srdeční poruchy: bradykardie

Cévní poruchy: ortostatická hypotenze

Gastrointestinální poruchy: bolest epigastria, sucho v ústech

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

K příznakům a symptomům předávkování patří ospalost, pocení, hypotenze a hypotermie. Léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX06

Působení přípravku Tetmodis na centrální nervový systém připomíná svými účinky reserpin, avšak liší se tím, že je méně periferně účinné a působí mnohem kratší dobu.

Studie na zvířatech prokázaly, že tetrabenazin narušuje metabolismus biogenních aminů, jako např. serotoninu a noradrenalinu, a že tato činnost se omezuje na mozek. Předpokládá se, že tento účinek tetrabenazinu na aminy v mozku vysvětluje klinické účinky v mozku.

Tetrabenazin potlačuje zpětné vychytávání monoaminů v nervovém zakončení presynaptických neuronů centrálního nervového systému, čímž dochází k depleci monoaminů, včetně dopaminu. Deplece dopaminu způsobuje hypokinezi, která vede k omezení závažnosti chorey.

Tetrabenazin se krátkodobě a zvrátne váže na vezikulární monoaminový přenašeč (VMAT) a tím inhibuje zpětné vychytávání monoaminů v synaptických nervových zakončeních. VMAT2 přepravuje monoaminy především v periferních a centrálních neuronech, zatímco VMAT1 reguluje přepravu v periferní chromafinní tkáni. Tetrabenazin má vyšší afinitu k přenašeči VMAT2 než VMAT1. Proto má tetrabenazin krátkodobý, s těžší periferní účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce/distribuce

Tetrabenazin je po perorálním podání rychle a kompletně absorbován. Absorpce není ovlivněna příjmem potravy.

Klinické zkoušky ukázaly, že po podání jednotlivé dávky tetrabenazin podstupuje extenzivní absorpci z gastrointestinálního traktu ($\geq 75\%$).

Plazmatické koncentrace tetrabenazinu se rychle snižují s poločasem 1,9 hodiny.

Biotransformace

Tetrabenazin má nízkou a nepravidelnou biologickou dostupnost (4,9 % až 6 %). Je pravděpodobně extenzivně metabolizován během prvního průchodu játry. Hlavní metabolity, alfa dihydroxytetrabenazin (α -HTZB) a beta dihydroxytetrabenazin (β -HTZB), se tvoří redukcí.

Primární metabolity α -HTZB a β -HTZB jsou metabolizovány zejména jaterním enzymem cytochromem P450 2D6. CYP2D6 inhibitory mohou zvýšit plazmatickou koncentraci těchto metabolitů.

Eliminace

Tetrabenazin je vylučován ve formě metabolitů močí (jen 2,1 % tetrabenazinu je vylučováno v nezměněném stavu močí).

Linearita/nelinearita

Po podání jednotlivé dávky tetrabenazinu v rozmezí 12,5 až 50 mg se maximální plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou zvyšovaly proporcionálně s dávkou, což indikuje lineární kinetiku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Výsledky zjištěné u perorálně podávaného tetrabenazinu ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly spojeny s deplecí centrálních zásob monoaminů. Mezi častými příznaky se vyskytovaly: hypoaktivita, letargie, strabismus a zavřené oči. Byly pozorovány prvotně farmakologické účinky jako zklidnění, které je závislé na dávce.

Genotoxický potenciál tetrabenazinu byl podroben několika standardním testům. Při studii in vitro na buňkách vaječníků čínských křečků byl tetrabenazin vyhodnocen jako negativní ve vztahu k bodové mutaci a pozitivní ve vztahu ke chromozomovým aberacím pouze v případě cytotoxické koncentrace látky. V testech in vivo na chromozomové aberace nebyla zaznamenána genotoxicita tetrabenazinu. Nicméně studie karcinogenního potenciálu nebyly provedeny.

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje při systémové expozici v dávkách nižších, než klinických, nebyly pozorovány žádné účinky na těhotenství, nebo na přežití u potkanů. Délka estrového cyklu byla prodloužena a u samic potkanů bylo pozorováno zpoždění fertility. Reprodukce u samců potkanů nebyla ovlivněna.

Ve studiích na králících nebyl pozorován embryotoxický ani teratogenní potenciál tetrabenazinu, avšak bylo zaznamenáno menší systémové působení než v klinických studiích. Možné embryotoxické a teratogenní účinky byly také prozkoumány, ale pouze nedostatečně, ve studii na potkanech. V prenatální/postnatální studii na potkanech byla pozorována zvýšená neonatální úmrtnost, jejíž příčina není známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy
Mastek
Žlutý oxid železitý E172
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá, kulatá lahvička z polyetylenu s vysokou hustotou (HDPE), vybavená polypropylenovým (PP) šroubovacím víčkem s dětským bezpečnostním mechanismem, zárukou originality balení a připevněným sušidlem, obsahující 112 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

27/577/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 9. 2021