

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tetmodis 25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 25 mg tetrabenazínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 60,8 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Žltá, okrúhla s deliacou ryhou na jednej strane a vyrazeným „TE25“ na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tetmodis je určený na hyperkinetické motorické ochorenia s Huntingtonovou choreou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tablety sú na perorálne používanie. Liečba má byť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hyperkinetických ochorení.

Dávkovanie

Dospelí

Huntingtonova chorea

Dávkovanie a podávanie je u každého pacienta individuálne, a preto je poskytnuté iba usmernenie.

Odporúča sa úvodná začiatková dávka 12,5 mg jeden až trikrát denne. Možno ju zvýšiť každé tri alebo štyri dni o 12,5 mg pokiaľ sa nespozoruje optimálny účinok alebo až do výskytu príznakov neznášanlivosti (sedácia, parkinsonizmus, depresia).

Maximálna denná dávka je 200 mg na deň.

Ak sa za sedem dní pri maximálnej dávke nepozoruje zlepšenie, nie je pravdepodobné, že liečivo bude pre pacienta prospešné či už zvýšením dávky alebo predĺžením trvania liečby.

Populácia starších pacientov

U starších pacientov sa nevykonali žiadne špecifické štúdie, no tetrabenazín sa podával starším pacientom so štandardným dávkovaním bez zjavného škodlivého účinku. Nežiaduce účinky podobné parkinsonizmu sú u týchto pacientov dosť časté a majú sa obmedziť dávkou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli doteraz stanovené.

Liečba u detí sa neodporúča.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevykonali žiadne štúdie. Pri liečbe týchto pacientov sa odporúča opatrnosť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tetrabenazín môže blokovat' účinok rezerpínu. Preto sa tieto liečivá nesmú užívať súčasne.
- Používanie inhibítorov monoaminoxidázy.
- Porucha funkcie pečene.
- Prítomnosť hypokinetického-hypertonického syndrómu (parkinsonizmus).
- Neliečená alebo nedostatočne liečená depresia. Pacienti s aktívnymi samovražednými sklonsmi.
- Dojčenie.
- Feochromocytóm.
- Tumory závislé od prolaktínu, napr. tumor hypofýzy alebo rakovina prsníka.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dávka tetrabenazínu sa má titrovať na určenie najvhodnejšej dávky pre každého pacienta.

In vitro a *in vivo* štúdie naznačujú, že metabolity tetrabenazínu α -HTBZ and β -HTBZ sú substrátmi pre CYP2D6 (pozri časť 5.2). Požiadavky dávkovania môžu byť preto ovplyvnené typom CYP2D6 metabolizmu pacienta a súčasne podávaných liekov, ktoré sú silnými inhibítormi CYP2D6 (pozri časť 4.5).

Pri prvom predpísaní sa liečba tetrabenazínom má titrovať pomaly počas niekoľkých týždňov, aby sa mohla určiť dávka, ktorá redukuje choreu a je dobre tolerovaná. Ak nežiaduci účinok neustúpi alebo sa nezmierni, je potrebné zvážiť ukončenie liečby tetrabenazínom.

Len čo sa dosiahne stabilná dávka, liečba sa musí pravidelne prehodnocovať v súvislosti so zdravotným stavom pacienta a jeho súčasnými medikáciami (pozri časť 4.5).

Parkinsonizmus

Tetrabenazín môže vyvolať parkinsonizmus a zhoršiť už existujúce príznaky Parkinsonovej choroby. V takomto prípade je potrebné znížiť dávku a zvážiť prerušenie liečby tetrabenazínom, ak udalosť neodznie.

Sedácia a ospalosť

Najčastejším nežiaducim účinkom limitujúcim dávku tetrabenazínu je sedácia. Pokiaľ pacienti nie sú na udržiavacej dávke tetrabenazínu a nevedia ako ich liek ovplyvňuje, musia byť upozornení na výkon činností, ktoré si vyžadujú duševnú bdelosť, ako je vedenie motorového vozidla alebo obsluha nebezpečných strojov.

Malígný neuroleptický syndróm

Počas používania tetrabenazínu a po jeho náhlom vysadení bol popísaný malígný neuroleptický syndróm.

Malígný neuroleptický syndróm je zriedkavá komplikácia pri liečbe tetrabenazínom. Malígný neuroleptický syndróm sa najčastejšie vyskytuje na začiatku liečby, ako odpoveď na zmeny v dávke alebo po predĺžení liečby. Hlavné príznaky tohto stavu sú mentálne zmeny, rigidita, hypertermia, dysfunkcia autonómneho systému (potenie a zmeny krvného tlaku) a zvýšené hladiny kreatinínfosfokinázy. Ak je podozrenie na malígný neuroleptický syndróm, tetrabenazín sa má okamžite vysadiť a nasadiť vhodná liečba.

Predĺženie intervalu QTc

Tetrabenazín vyvoláva mále predĺženie (do 8 msec) v správnom intervale QT. Tetrabenazín sa má používať s opatrnosťou pri kombinácii s inými liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QTc a u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT a srdcovými arytmiami v anamnéze (pozri časť 4.5).

Depresia/suicidalita

Tetrabenazín môže spôsobiť depresiu alebo zhoršiť už existujúcu depresiu. U pacientov užívajúcich tento liek boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Osobitná pozornosť sa má venovať liečbe pacientov s depresiou alebo predchádzajúcimi pokusmi o samovraždu alebo myšlienkami na samovraždu v anamnéze (pozri tiež časť 4.3). Pacientov treba starostlivo pozorovať, či sa u nich neobjavujú takéto nežiaduce udalosti a pacienti a ich opatrovatelia majú byť informovaní o rizikách a poučení, aby svojmu lekárovi ihneď hlásili akékoľvek obavy.

Ak sa vyskytne depresia alebo samovražedné myšlienky, môže sa tento stav kontrolovať znížením dávky tetrabenazínu a/alebo začatím antidepresívnej terapie. Ak depresia alebo samovražedné myšlienky sú výrazné, alebo pretrvávajú, je potrebné zvážiť ukončenie liečby tetrabenazínom a začatie antidepresívnej liečby.

U pacientov užívajúcich tetrabenazín s depresiou alebo inými psychiatrickými chorobami v anamnéze existuje potenciálne riziko vzniku hnevu a agresívneho správania alebo ich zhoršenie.

Inhibítory MAO

Inhibítory MAO sú kontraindikované, ak sa užíva tetrabenazín (pozri časť 4.3) a je potrebné ich vysadiť 14 dní pred začiatkom liečby tetrabenazínom.

Akatízia, nepokoj a agitácia

U pacientov, ktorí užívajú tetrabenazín, je potrebné starostlivo sledovať prítomnosť extrapyramidálnych príznakov a akatízie a tiež prejavy a príznaky nepokoja a agitácie, pretože môžu byť ukazovateľmi rozvinutia akatízie. Ak sa u pacienta vyvinie akatízia, dávka tetrabenazínu sa má znížiť. Niektorí pacienti môžu vyžadovať ukončenie liečby.

Ortostatická hypotenzia

Tetrabenazín v terapeutických dávkach môže vyvolať posturálnu hypotenziu. Toto treba zvážiť u pacientov, ktorí môžu byť citliví na hypotenziu alebo jej účinky. U pacientov citlivých na hypotenziu treba zvážiť monitorovanie vitálnych funkcií v stoji.

Hyperprolaktinémia

Tetrabenazín zvyšuje sérové koncentrácie prolaktínu u ľudí. Po podaní 25 mg zdravým dobrovoľníkom sa maximálne plazmatické hladiny prolaktínu zvýšili 4- až 5-násobne. *In vitro* experimenty na tkanivových kultúrach ukazujú, že približne jedna tretina ľudských rakovinových buniek prsníka je závislá od prolaktínu, čo môže byť významným faktorom, ak má pacient s diagnostikovanou rakovinou prsníka užívať tetrabenazín. Zvýšené sérové koncentrácie môžu spôsobiť amenoreu, galaktoreu, gynekomastiu a impotenciu, no klinický význam zvýšených koncentrácií prolaktínu v sére nie je u väčšiny pacientov známy.

Chronické zvýšenie hladín prolaktínu v sére (aj keď sa nehodnotilo vo vývojovom programe tetrabenazínu) bolo spojené s nízkymi hladinami estrogénu a zvýšeným rizikom vzniku osteoporózy. Ak existuje klinické podozrenie na symptomatickú hyperprolaktinémiu, musia sa vykonať vhodné laboratórne vyšetrenia a zvážiť ukončenie liečby tetrabenazínom.

Väzba na tkanivá obsahujúce melanín

Vzhľadom na to, že tetrabenazín alebo jeho metabolity sa viažu na tkanivá obsahujúce melanín, postupom času by sa mohli v týchto tkanivách hromadiť. To zvyšuje možnosť, že tetrabenazín môže po dlhodobom používaní v týchto tkanivách spôsobiť toxicitu. Klinický význam väzby tetrabenazínu na tkanivá obsahujúce melanín nie je známy.

Aj keď nie sú žiadne špecifické odporúčania na pravidelné očné kontroly, ošetrojúci lekári musia po dlhobohéj expozícii vziať do úvahy možnosť oftalmologických účinkov.

Ochorenia a liekové interakcie

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tetmodis sa nesmie používať súbežne s rezerpínom, inhibítormi MAO.

Levodopa sa má podávať s opatrnosťou pri súbežnom užívaní s Tetmodisom.

Súbežné používanie s tricyklickými antidepresívami, alkoholom, opioidmi, beta-blokátormi, antihypertenzívami, hypnotikami a neuroleptikami sa neodporúča.

In vivo sa nevykonali žiadne štúdie interakcií s tetrabenazínom a metabolizujúce enzýmy nie sú úplne známe. *In vitro* štúdie poukazujú na to, že tetrabenazín môže byť inhibítorom CYP2D6, a preto môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP2D6.

In vitro a *in vivo* štúdie ukazujú, že metabolity tetrabenazínu α -HTBZ a β -HTBZ sú substrátmi pre CYP2D6. Inhibítory CYP2D6 (napr. fluoxetín, paroxetín, terbinafín, moklobemid a chinidín) môžu viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií α -HTBZ a β -HTBZ, preto sa majú kombinovať len s opatrnosťou. Môže byť potrebné znížiť dávku tetrabenazínu.

Tetrabenazín sa má používať s opatrnosťou s liečivami, o ktorých je známe, že predlžujú QTc vrátane antipsychotík (napr. chlorpromazín, tioridazín), antibiotík (napr. gatifloxacín, moxifloxacín) a antiarytmík triedy IA a III (napr. chinidín, prokainamid, amiodarón, sotalol).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné z hľadiska účinkov na graviditu, embryonálny vývoj, pôrod alebo vývoj po pôrode (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní tetrabenazínu u gravidných žien a možné riziko pre ľudí nie je známe. Tetmodis sa nesmie používať počas gravidity, ak je dostupná iná liečba.

Dojčenie

Tetrabenazín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Ak je nevyhnutná liečba tetrabenazínom dojčenie sa musí ukončiť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách s tetrabenazínom nepriniesli žiadny dôkaz o účinku na graviditu alebo na prežívanie *in utero*. Predĺžili sa ženské cykly a pozorované bolo oneskorenie plodnosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť upozornení, že Tetmodis môže vyvolať ospalosť, a tak môže zmeniť ich výkonnosť pri práci vyžadujúcej si zručnosť (schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje, atď.) v rôznom rozsahu, v závislosti od dávky a individuálnej náchylnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledovné nežiaduce účinky sú zoradené podľa triedy orgánového systému a ich frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Veľmi časté ($< 1/10\ 000$)

Psychické poruchy

Veľmi časté: depresia,
Časté: úzkosť, nespavosť, zmätenosť

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: ospalivosť (pri vyšších dávkach), syndróm podobný parkinsonizmu (pri vyšších dávkach)
Menej časté: zmenené úrovne vedomia
Zriedkavé: malígn neuroleptický syndróm (NMS) (pozri časť 4.4)

Poruchy ciev

Časté: hypotenzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: dysfágia, nauzea, vracanie, hnačka, zápcha

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: závažné extrapyramidálne symptómy vrátane rigidity svalov, autonómna dysfunkcia
Veľmi zriedkavé: poškodenie kostrového svalstva

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: hypotermia

Pre nasledovné nežiaduce účinky nemožno z dostupných údajov odhadnúť výskyt:

Psychické poruchy: dezorientácia, nervozita

Poruchy nervového systému: ataxia, akatízia, dystónia, závrat, amnézia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: bradykardia

Poruchy ciev: ortostatická hypotenzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu: epigastrická bolesť, suchosť úst

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky predávkovania môžu zahŕňať ospalivosť, potenie, hypotenziu a hypotermiu. Liečba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX06.

Centrálne účinky Tetmodisu sa veľmi podobajú účinkom rezerpínu, no líšia sa od neho tým, že majú kratšiu periférnu aktivitu a pôsobia oveľa kratšie.

Štúdie na zvieratách ukázali, že tetrabenazín narušuje metabolizmus biogénnych amínov, napríklad ako sérotonín a noradrenalín, a že táto aktivita je ohraničená pre mozog. Predpokladá sa, že tento účinok tetrabenazínu na amíny v mozgu vysvetľuje klinické účinky v mozgu.

Tetrabenazín inhibuje spätné vychytávanie monoamínov v neuroterminálnych zakončeníach presynaptických neurónov centrálného nervového systému. Toto vedie k deplécii monoamínov vrátane dopamínu. Deplécia dopamínu vedie k hypokinéze, čo má za následok zníženie závažnosti chorey.

Tetrabenazín inhibuje spätné vychytávanie monoamínov v terminálnych zakončeníach synaptických nervov reverzibilne a krátkodobou väzbou na vezikulárny monoamínový transportér (VMAT). VMAT2 prenášajú monoamíny najmä v periférnych a centrálnych neurónoch, zatiaľ čo VMAT1 regulujú prenos v periférnych chromafínových tkanivách. Tetrabenazín má vyššiu afinitu ku VMAT2 než ku VMAT1. Teda tetrabenazín má krátky, takmer žiadny periférny účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia/Distribúcia

Tetrabenazín sa rýchlo a úplne vstrebáva po perorálnom podaní. Jeho absorpcia nie je ovplyvnená príjmom jedla.

Klinické testovanie preukázalo, že jedna dávka tetrabenazínu podlieha rozsiahlej absorpcii ($\geq 75\%$) v gastrointestinálnom trakte.

Plazmatické hladiny tetrabenazínu rapídne klesajú, s polčasom rozpadu 1,9 hodiny.

Biotransformácia

Tetrabenazín má nízku a nepredvídateľnú biologickú dostupnosť (4,9 % až 6 %). Zdá sa, že sa značne metabolizuje pri prvom prechode pečeňou. Hlavné metabolity, alfa-dihydroxytetrabenazín (α -HTBZ) a beta-dihydroxytetrabenazín (β -HTBZ), vznikajú redukčnou reakciou.

Primárne metabolity α -HTBZ a β -HTBZ sú metabolizované hlavne pečeňovým enzýmom cytochrómom P450 2D6. Inhibítory CYP2D6 môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto metabolitov.

Eliminácia

Tetrabenazín sa väčšinou vylučuje v metabolizovanej forme v moči (iba 2,1 % tetrabenazínu sa vylučuje v nezmenenej forme v moči).

Linearita/nelinearita

Po podaní jednorazových dávok tetrabenazínu od 12,5 do 50 mg sa maximálna plazmatická koncentrácia a plocha pod krivkou zvýšila úmerne k dávke, čo indikuje lineárnu kinetiku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity s opakovaným podávaním sa pozorované účinky po perorálnom podávaní tetrabenazínu spájali s depléciou centrálnych zdrojov monoamínov. Časté symptómy boli hypoaktivita, letargia, strabizmus alebo zatvorené oči. Predovšetkým sa pozorovali farmakologické účinky, ako je sedácia, a považujú sa za dávkovo limitujúce.

Genotoxický potenciál tetrabenazínu sa študoval pomocou použitia série konvenčných testov. *In vitro*, bol tetrabenazín negatívny pre bodové mutácie a pozitívny pre chromozómové aberácie v bunkách ovárií čínskych škrečkov, iba pri cytotoxických koncentráciách. Tetrabenazín nebol genotoxický v *in vivo* teste pre chromozómové aberácie. Štúdie karcinogenity sa však nevykonali.

V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja pri systémových expozíciách nižších, ako boli expozície pozorované klinicky, sa u potkanov nezistil žiadny dôkaz o účinku na graviditu alebo na

prežívanie in utero. Estrálny cyklus bol predĺžený a u samíc potkanov bolo pozorované oneskorenie fertility. Reprodukcia ostala u samčích potkanov neovplyvnená.

Tetrabenazínu nebol embryotoxický ani teratogénny u králikov. Pozorovaná systémová expozícia však bola nižšia než tá, ktorá sa pozorovala klinicky. Potenciálne embryotoxické a teratogénne účinky sa nedostatočne študovali aj na potkanoch. V peri/postnatálnej štúdii na potkanoch sa pozorovala zvýšená neonatálna mortalita, ktorej príčina nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob, predželatinovaný
laktóza, monohydrát
mastenec
žltý oxid železitý E172
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela okrúhla fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) so skrutkovacím uzáverom z polypropylénu (PP) bezpečným pred deťmi so vsadeným vysúšadlom, ktorá obsahuje 112 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

77/0797/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. novembra 2010

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05715-Z1A

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. júla 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022