

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
[Podpis]

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tetmodis, 25 mg, tabletki

2010 -08- 2 5

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg tetrabenazyny.

Każda tabletka zawiera 60,8 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Żółta, okrągła, płaska, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tetmodis jest wskazany do stosowania w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w chorobie Huntingtona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki doustne. Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hiperkinetycznych.

Dorośli

Choroba Huntingtona

Dawkowanie i sposób podawania są indywidualne dla każdego pacjenta i dlatego też przedstawiono tu jedynie wskazówki.

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę raz do trzech razy na dobę. Dawka może zostać zwiększona co każde trzy lub cztery dni o 12,5 mg do zaobserwowana optymalnego działania lub do wystąpienia objawów nietolerancji (sedacja, parkinsonizm, depresja).

Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg.

W przypadku braku poprawy po zastosowaniu maksymalnej dawki przez okres siedmiu dni, jest mało prawdopodobne, że substancja czynna będzie skuteczna dla pacjenta, zarówno poprzez zwiększenie dawki, jak i wydłużenie czasu trwania leczenia.

Osoby w podeszłym wieku

Dotychczas nie przeprowadzono specyficznych badań w grupie osób w podeszłym wieku, ale tetrabenazyna była podawana pacjentom w podeszłym wieku w dawce standardowej bez działań niepożądanych. Działania niepożądane podobne do objawów choroby Parkinsona występują u tych pacjentów dość często i mogą ograniczać wielkość dawki.

Dzieci

Nie przeprowadzono wystarczających badań z grupą kontrolną z udziałem dzieci. Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z lekkim lub średnim zaburzeniem czynności wątroby zalecana jest połowa dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki. Nie przeprowadzono badań w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie przeprowadzono dotychczas badań w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Zalecana jest ostrożność w leczeniu tych pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Tetrabenazyna może hamować działanie rezerpiny. Dlatego też substancje te nie powinny być przyjmowane jednocześnie.
- Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy
- Zespół hipokinezy i sztywności ruchowej (parkinsonizm)
- Depresja
- Karmienie piersią
- Guz chromochłonny
- Guzy zależne od prolaktyny, na przykład przysadki mózgowej lub rak piersi

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami wrodzonymi związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy.

Znane są przypadki wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki, takich jak sedacja, depresja oraz zespół hipokinezy i sztywności ruchowej (parkinsonizmu). W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę, a jeśli objawy nie ustępują rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie inhibitorów MAO (patrz punkt 4.3). Należy przerwać ich przyjmowanie na 14 dni przed zapoczątkowaniem leczenia tetrabenazyną.

Lek Tetmodis powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Opisywano złośliwy zespół neuroleptyczny podczas stosowania tetrabenazyny i po nagłym przerwaniu jej przyjmowania.

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest rzadkim powikłaniem terapii tetrabenazyną. Złośliwy zespół neuroleptyczny występuje najczęściej podczas leczenia, w reakcji na zmiany dawki albo po długotrwałej terapii. Głównymi objawami tego stanu są zaburzenia psychiczne, sztywność, hipertermia, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (nadmierne pocenie się i wahania ciśnienia krwi) oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie podejrzenia o wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy natychmiast przerwać stosowanie tetrabenazyny i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Tetrabenazyna powoduje nieznaczne wydłużenie (do 8 ms) skorygowanego odstępu QT.

Tetrabenazynę należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają QTc oraz u pacjentów z zespołami wrodzonego wydłużonego odstępu QT oraz zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkt Tetmodis nie powinien być stosowany jednocześnie z rezerpiną i inhibitorami MAO.

Podczas stosowania produktu Tetmodis należy zachować ostrożność w podawaniu lewodopy.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, alkoholem, opioidami, beta-adrenolitykami, lekami przeciw nadciśnieniu, lekami nasennymi i neuroleptykami.

Nie wykonywano badań dotyczących interakcji z tetrabenazyną *in vivo*, a enzymy metabolizujące są znane częściowo. Badania *in vitro* wskazują na to, że tetrabenazyna może być inhibitorem CYP2D6 i z tego względu może powodować wzrost stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6.

Inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna, terbinafina, moklobemid oraz chinidyna) mogą powodować wzrost stężenia w osoczu aktywnych metabolitów dihydrotetrabenazyny, dlatego należy łączyć je z ostrożnością. Może okazać się konieczne zmniejszenie dawki tetrabenazyny.

Tetrabenazynę można stosować z ostrożnością w połączeniu z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstępowanie QTc, w tym lekami przeciwpsychotycznymi (np. chlorpromazyna, tioridazyna), antybiotykami (np. gatifloksacyna, moksyflokscyna) oraz lekami antyarytmicznymi klasy IA i III (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach były niewystarczające do oceny bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Nie ma wystarczających danych odnośnie stosowania tetrabenazyny u kobiet w ciąży, a potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Produkt Tetmodis nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, chyba że nie jest dostępne inne leczenie.

Laktacja

Tetrabenazyna jest przeciwwskazana w okresie laktacji (patrz punkt 4.3). W razie konieczności leczenia tetrabenazyną należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Należy poinformować pacjentów, że produkt Tetmodis może powodować senność i w ten sposób w różnym stopniu wpływać na ich wydolność (zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn itd.), w zależności od dawki i indywidualnej podatności.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją MedDRA i częstością ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

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

Bardzo rzadko ($< 1/10.000$)

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: depresja

Często: lęk, bezsenność, dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność (po większych dawkach), objawy podobne do objawów choroby Parkinsona (po większych dawkach)

Niezbyt często: zaburzenia świadomości

Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: utrudnione przełykanie, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ciężki zespół pozapiramidowy, w tym sztywność mięśni, zaburzenia autonomiczne

Bardzo rzadko: uszkodzenie mięśni szkieletowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: hipertermia

W odniesieniu do następujących działań niepożądanych niemożliwe jest oszacowanie ich częstości występowania na podstawie dostępnych danych:

Zaburzenia psychiczne: dezorientacja, nerwowość

Zaburzenia układu nerwowego: ataksja, akatyzja, dystonia, zawroty głowy, amnezja

Zaburzenia naczyniowe: bradykardia, ból w nadbrzuszu, suchość w ustach

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania mogą obejmować senność, nadmierne pocenie się, niedociśnienie i hipotermię. Leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX06

Mechanizm ośrodkowy działania produktu Tetmodis jest bardzo podobny do mechanizmu działania rezerpiny, lecz różni go od niej mniejsze działanie obwodowe i dużo krótsze działanie.

Badania na zwierzętach wykazały, że tetrabenazyna zaburza metabolizm amin biogennych, na przykład serotoniny i noradrenaliny a działanie to ogranicza się do mózgu. Przypuszcza się, że ten wpływ tetrabenazyny na aminy w mózgu stanowi wyjaśnienie skutków klinicznych w mózgu. Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkuje to spadkiem poziomu monoamin, w tym dopaminy. Spadek poziomu dopaminy powoduje hipokinezę, prowadzącą do zmniejszenia nasilenia płasawicy. Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach synaptycznych nerwów poprzez odwracalne i krótkotrwałe powiązanie z pęcherzykowym transporterem monoamin (*vesicular monoamine transporter* – VMAT). VMAT2 transportuje monoaminy szczególnie w neuronach obwodowych i ośrodkowych, podczas gdy VMAT1 reguluje transport w obwodowej tkance chromochłonnej. Tetrabenazyna ma większe powinowactwo do VMAT2 niż VMAT1. Wskutek tego tetrabenazyna ma działanie krótkotrwałe i silnie obwodowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tetrabenazyna ma niski i zmienny stopień dostępności biologicznej. Wydaje się, że jest intensywnie metabolizowana w procesie metabolizmu pierwszego przejścia. Główny metabolit, hydroksytetrabenazyna, powstaje w wyniku redukcji. Niewielka ilość niezmienionej tetrabenazyny może być wykryta w moczu. Opisywano, że hydroksytetrabenazyna jest tak samo aktywna jak tetrabenazyna w obniżaniu poziomu amin mózgowych, stąd jest prawdopodobne, że stanowi ona istotną substancję czynną.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności wątroby

Lekkie i średnie zaburzenie czynności wątroby zwiększa ekspozycję i wydłuża okres połowicznego rozpadu tetrabenazyny i hydroksytetrabenazyny (4 pacjentów z 5-6 punktami w skali Child-Pugh i 1 pacjent z 9 punktami w skali Child-Pugh). Nie zbadano przypadków ciężkiego zaburzenia czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej skutki zaobserwowane po doustnym podawaniu tetrabenazyny były powiązane z obniżeniem poziomu głównych zapasów monoamin. Częstymi objawami są obniżona aktywność, letarg, zez lub przymknięcie oczu. Zaobserwowano skutki farmakologiczne, takie jak senność i uznano je za czynnik ograniczający dawkę.

Z pomocą serii konwencjonalnych testów zbadano działanie genotoksyczne tetrabenazyny. W badaniu nad tetrabenazyną uzyskano wynik ujemny w zakresie mutacji punktowych i dodatni w zakresie aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego, jedynie w stężeniach cytotoksycznych. Tetrabenazyna nie była genotoksyczna w teście aberracji chromosomowych *in vivo*. Jednakże, nie przeprowadzono badań rakotwórczości.

Nie prowadzono badań mających na celu zbadanie wpływu na płodność. Tetrabenazyna nie wykazała wpływu na rozród i rozwój potomstwa u królików. Jednakże, zaobserwowana ekspozycja układowa była mniejsza niż podczas obserwacji klinicznych. Możliwy wpływ na rozród i rozwój potomstwa były również niewystarczająco zbadane u szczura. W badaniach okołoporodowych i poporodowych u szczura zaobserwowano zwiększoną śmiertelność okołoporodową, której przyczyna jest nieznana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Talk
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik do tabletek z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z zabezpieczeniem gwarancyjnym. Pojemnik zawiera 12 tabletek.

STANISŁAW ZIMOWIA
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa
tel. 22 638 11 22
www.farmacja.com.pl

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH
Wintergasse 85/1B
3002 Purkersdorf, Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

M1382

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28.08.2010r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

28.08.10r.