

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тетмодис 25 mg таблетки
Tetmodis 25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg тетрабеназин (tetrabenazine).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 60,8 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Жълта, кръгла таблетка с делителна черта от едната страна и надпис „TE25“ от другата. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тетмодис е предназначен за лечение на хиперкинетични моторни разстройства при хорея на Хънтингтън.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Таблетките се приемат перорално. Този лекарствен продукт трябва да се прилага единствено под надзора на лекар, специалист в областта на лечение на хиперкинетични разстройства.

Възрастни

Хорея на Хънтингтън

Дозировката и приложението са индивидуални при всеки пациент и поради това се дават само насоки.

Препоръчва се първоначална доза от 12,5 mg един до три пъти дневно. Тази доза може да бъде увеличавана на всеки три или четири дни с по 12,5 mg до постигането на най-добрия възможен терапевтичен ефект или до появата на нежелани ефекти (седация, паркинсонизъм, депресия).

Максимална дневна доза - 200 mg.



Ако след прилагане на максималната доза в продължение на седем дни не се наблюдава подобрене на състоянието на пациента, е слабо вероятно то да се подобри при повишаване на дозата или удължаване на продължителността на лечението.

Пациенти в старческа възраст

Липсват проучвания за безопасността и ефективността на лекарствения продукт при пациенти в напреднала възраст. При тази възрастова група пациенти след прилагане на тетрабеназин в препоръчаните дози не са наблюдавани клинично изяви нежелани ефекти.

При тези пациенти често се наблюдават паркинсоноподобни нежелани лекарствени реакции, при настъпването на които дозата на приemanото лекарство трябва да се понижи.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца все още не са установени. Лечението на деца не се препоръчва.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Липсват данни и изследвания за прилагането на лекарствения продукт при пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръчва се особена предпазливост при лечение на тези пациенти.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тетрабеназин може да блокира действието на резерпин. Следователно едновременна употреба на тези лекарствени вещества не се препоръчва.
- Употреба на инхибитори на моноаминооксидазата;
- Тежко увредена чернодробна функция;
- Хипокинезия и мускулна ригидност, характерни за паркинсоновия синдром (паркинсонизъм);
- Нелекувана или неправилно лекувана депресия. Пациенти, които са активно склонни към самоубийство.
- Кърмене.
- Феохромоцитом.
- Пролактин-зависими тумори, напр. тумор на хипофизата или злокачествен тумор на гърдата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дозата на тетрабеназин трябва да бъде титрирана за определяне на най-подходящата доза за всеки пациент.

In vitro и *in vivo* проучвания показват, че метаболитите на тетрабеназин α -НТВЗ и β -НТВЗ са субстрати за CYP2D6 (вж. точка 5.2). Следователно изискванията за дозиране могат да бъдат повлияни от метаболитния статус за CYP2D6 на пациента и съпътстващи лекарства, които са силни инхибитори на CYP2D6 (вж. точка 4.5).

При първо предписване лечението с тетрабеназин трябва да се титрира бавно през няколко седмици, за да може да се определи дозата, която намалява хорейта и се понася добре. Ако нежеланите реакции не отшумят или не намалееят, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с тетрабеназин.

След като е постигната стабилна доза, лечението трябва да се оценява периодически в контекста на основното заболяване на пациента и съпътстващите лекарства, които приема (вж. точка 4.5).



Паркинсонизъм

Тетрабеназин може да предизвика паркинсонизъм и да изостри съществуващи симптоми на болестта на Паркинсон. В такъв случай дозата следва да се намали и, ако реакцията не отшуми, да се обмисли спиране на приема на тетрабеназин.

Седация и сомнолентност

Седацията е най-често срещаната дозолимитираща нежелана реакция на тетрабеназин. Пациентите трябва да бъдат предупредени за извършване на дейности, изискващи умствена будност, като управляване на моторно превозно средство или работа с опасни машини, докато са на поддържаща доза тетрабеназин и знаят как лекарството им влияе.

Злокачествен невролептичен синдром

Злокачествен невролептичен синдром е описан по време на употреба на тетрабеназин и при внезапното спиране на прилагането му.

Злокачественият невролептичен синдром е рядко усложнение, свързано с терапията с тетрабеназин. Най-често се появява в началото на терапията като резултат от промени в дозата на приемания продукт или след продължително прилагане на лекарството. Проявява се с нарушения на паметта, мускулна ригидност, хипертермия, нарушения на автономната нервна система (потене и вариращи стойности на артериалното налягане) и повишени нива на креатинфосфокиназата. При поява на тези симптоми се налага незабавно преустановяване на лечението с тетрабеназин и прилагане на подходяща терапия.

Удължаване на QTc

Тетрабеназин незначително удължава коригирания QT интервал (до 8 msec). Тетрабеназин трябва да се прилага с особена предпазливост едновременно с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал (LQTS) и с анамнеза за сърдечни аритмии (вж. точка 4.5).

Депресия/суицидност

Тетрабеназин може да предизвика депресия или да влоши предшестваща депресия. При пациенти, приемащи този продукт, са докладвани случаи на суицидни мисли и поведение. Трябва да се обърне специално внимание при лечение на пациенти с анамнеза за депресия или предходни опити или мисли за самоубийство (вж. също точка 4.3). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за появата на такива нежелани реакции, те и техните настойници трябва да бъдат информирани за рисковете и да бъдат инструктирани да съобщават всякакви проблеми на своя лекар веднага.

Ако се появи депресия или суицидна мисъл, това може да се контролира чрез намаляване на дозата на тетрабеназин и/или започване на лечение с антидепресанти. Ако депресията или суицидната мисъл се задълбочи или продължи, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с тетрабеназин и да се започне лечение с антидепресанти.

Има потенциален риск от гневно и агресивно поведение, настъпващо или влошаващо се при пациенти, приемащи тетрабеназин, с анамнеза за депресия или други психични заболявания.

MAO инхибитори

MAO инхибиторите са противопоказани (вж. точка 4.3) и трябва да се спрат 14 дни преди започване на лечението с тетрабеназин.

Акатизия, безпокойство и възбуда

Пациенти, приемащи тетрабеназин, трябва да се наблюдават за наличието на екстрапирамидални симптоми и акатизия, а също и за признаци и симптоми на безпокойство и възбуда, тъй като те могат да бъдат показатели за развитие на акатизия. Ако пациент развие акатизия, дозата на тетрабеназин трябва да бъде намалена. При някои пациенти може да се наложи прекратяване на лечението.

Ортостатична хипотония

Тетрабеназин може да предизвика ортостатична хипотония при терапевтични дози. Това трябва да се има предвид при пациенти, които може да са уязвими към хипотония или нейните ефекти.



При пациенти, които са уязвими към хипотония, трябва да се обмисли наблюдение на жизнените показатели в изправено положение.

Хиперпролактинемия

Тетрабеназин повишава серумните концентрации на пролактин при хората. След приложение на 25 mg при здрави доброволци максималните плазмени нива на пролактин се увеличават 4- до 5-кратно. Експерименти с тъканни култури показват, че около една трета от случаите на рак на гърдата при хора са зависими от пролактин *in vitro*, което е фактор с потенциално значение, ако се обмисля прилагане на тетрабеназин при пациент с открит преди това рак на гърдата. Въпреки че повишени серумни концентрации могат да причинят аменорея, галакторея, гинекомастия и импотентност, клиничното значение на повишените серумни концентрации на пролактин за повечето пациенти е неизвестно.

Хронично увеличаване на серумните нива на пролактин (въпреки че не са оценявани в програмата за развитие на тетрабеназин) е свързано с ниски нива на естроген и повишен риск от остеопороза. Ако има клинично съмнение за симптоматична хиперпролактинемия, трябва да се направят съответните лабораторни изследвания и да се обмисли прекратяване на приема на тетрабеназин.

Свързване с тъкани, съдържащи меланин

Тъй като тетрабеназин или неговите метаболити се свързват с тъкани, съдържащи меланин, с течение на времето те могат да се натрупат в тези тъкани. Това поражда възможността тетрабеназин да предизвика токсичност в тези тъкани след продължителна употреба. Клиничната значимост на свързването на тетрабеназин с тъкани, съдържащи меланин, е неизвестна.

Въпреки че няма специфични препоръки за периодични офталмологични прегледи, лекарите трябва да знаят за вероятността от офталмологични ефекти след дългосрочна експозиция.

Взаимодействия на лекарството при съпътстващи заболявания

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тетмодис не трябва да се прилага едновременно с резерпин и моноаминооксидазни (MAO) инхибитори.

При лечение с Тетмодис леводопа трябва да се назначава с особена предпазливост.

Не се препоръчва едновременната употреба с трициклични антидепресанти, алкохол, опиоиди, бета-блокери, антихипертензивни лекарства, хипнотици и невролептици.

Не са провеждани *in vivo* изследвания за взаимодействията на тетрабеназин. Метаболизиращите ензими не са напълно установени. Изследванията *in vitro* показват, че тетрабеназин е CYP2D6 инхибитор и употребата му може да доведе до повишени плазмени концентрации на продукти, които се метаболизират чрез CYP2D6. *In vitro* и *in vivo* проучвания показват, че метаболитите на тетрабеназин α -DTBZ и β -DTBZ са субстрати за CYP2D6. Инхибиторите на CYP2D6 (напр. флуоксетин, пароксетин, тербинафин, моклобемид и хинидин) могат да доведат до повишени плазмени концентрации на метаболити α -HTBZ и β -HTBZ, поради което едновременното им прилагане трябва да се извършва с особена предпазливост. Може да се наложи понижаване на приеманата доза тетрабеназин.

Тетрабеназин трябва да се употребява с особена предпазливост заедно с лекарства, които удължават QT интервала, включително антипсихотични (напр. хлорпромазин, тифридазин), антибиотици (напр. гатифлоксацин, моксифлоксацин); клас IA и III медикаменти за сърдечна аритмия (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Изследванията върху животни не предоставят достатъчно данни за ефекта на лекарствения продукт върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или в послеродовия период (вж. точка 5.3). Няма достатъчно данни за използването на тетрабеназин по време на бременност и потенциалният риск от неговото използване при хора не е известен. Тетмодис не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е достъпно друго лечение.

Кърмене

Тетрабеназин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Кърменето трябва да се преустанови, ако се налага лечение с тетрабеназин.

Фертилитет

При проучвания върху животни с тетрабеназин не са получени доказателства за влияние върху бременността или вътреутробното оцеляване. Дължините на цикъла на женските са увеличени и се наблюдава забавяне на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са осведомени, че Тетмодис може да причини сомнолентност, която зависи от дозата и индивидуалната чувствителност към лекарствения продукт и може да повлияе върху способността им за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са подредени според системно-органната класификация и тяхната честота:

Много чести ($\geq 1/10$);
Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);
Много редки ($< 1/10\ 000$).

Психични нарушения

Много чести: депресия;
Чести: тревожност, безсъние, обърканост.

Нарушения на нервната система

Много чести: сомнолентност (при по-високи дози), паркинсоноподобен синдром (при по-високи дози);
Нечести: променени нива на съзнание;
Редки: Злокачествен невролептичен синдром (NMS) (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения

Чести: хипотензия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: дисфагия, гадене, повръщане, диария, обстипация.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: тежки екстрапирамидни синдроми, включително мускулна ригидност;
дисфункция на автономната нервна система;
Много редки: увреждане на скелетните мускули.



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: хипотермия.

На основата на съществуващите данни честотата на поява на следните нежелани лекарствени реакции не може да бъде изчислена и представена:

Психични нарушения: дезориентация, нервност.

Нарушения на нервната система: атаксия, акатизия, дистония, замайване, амнезия.

Сърдечни нарушения: брадикардия.

Съдови нарушения: ортостатична хипотония

Стомашно-чревни нарушения: епигастрална болка, сухота в устата

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране включват сомнолентност, изпотяване, хипотензия и хипотермия. Прилага се симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други лекарства за лечение на нервната система, АТС код: N07XX06

Централните ефекти на Тетмодис наподобяват тези на резерпин, но се отличават с по-слаба периферна активност и по-кратко действие.

Проучванията върху животни показват, че тетрабеназин нарушава метаболизма на биогенните амини в мозъка, например на серотонин и норадреналин. Предполага се, че този ефект на тетрабеназин върху амините в мозъка обяснява клиничните му ефекти върху мозъка.

Тетрабеназин инхибира повторното захващане на моноамини в нервните окончания на пресинаптичните неврони на централната нервна система. Това води до изчерпване на моноамините, включително и на допамин. Изчерпването на допамин причинява хипокинезия, която води до редуциране на тежките симптоми на хорейта.

Тетрабеназин инхибира повторното захващане на моноамини в синаптичните нервни окончания чрез обратимо и краткотрайно свързване на везикуларния моноаминен транспортер (VMAT). VMAT2 транспортира моноамините, особено в периферните и централни неврони, докато VMAT1 регулира транспорта им в периферните хромафинни тъкани. Тетрабеназин има по-голямо сходство с VMAT2, отколкото с VMAT1. Затова тетрабеназин има краткотрайно, слаб периферен ефект.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция/разпределение

Тетрабеназин се абсорбира бързо и напълно след перорално приложение. Абсорбцията му не се влияе от приема на храна.

Клинично изпитване показва, че единична доза тетрабеназин претърпява екстензивна абсорбция ($\geq 75\%$) от стомашно-чревния тракт.

Плазмените нива на тетрабеназин спадат бързо, с период на полуживот от 1,9 часа.

Биотрансформация

Тетрабеназин има ниска и непостоянна бионаличност (4,9% до 6%). Изглежда, че се метаболизира екстензивно от метаболизма при първо преминаване. Главните метаболити – алфа-дихидротетрабеназин (α -НТВЗ) и β -дихидротетрабеназин (β -НТВЗ) – се образуват чрез редукция.

Първичните метаболити α -НТВЗ и β -НТВЗ се метаболизират главно чрез чернодробния ензим цитохром P450 2D6. Инхибиторите на CYP2D6 може да увеличат плазмената концентрация на тези метаболити.

Елиминиране

Тетрабеназин се елиминира предимно в метаболизирана форма чрез урината (само 2,1% от тетрабеназин се екскретира непроменен в урината).

Линейност/нелинейност

След прилагане на единични дози от 12,5 до 50 mg тетрабеназин максималната плазмена концентрация и площта под кривата се увеличават пропорционално на дозата, което показва линейна кинетика.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане показват, че наблюдаваните ефекти след перорално приложение на тетрабеназин са свързани с изчерпване на централните депа на моноамини. Често наблюдавани симптоми са: хипоактивност, сънливост, страбизъм или затворени очи. Наблюдават се главно фармакологични ефекти като седация, които са зависими от ограничаване на дозата.

Генотоксичността на тетрабеназин е изследвана чрез серия от конвенционални изпитвания. *In vitro* изследването на тетрабеназин е отрицателно за точкови мутации и положително за хромозомни аберации върху овариални клетки на китайски хамстери само в цитотоксични концентрации. Тестът *in vivo* за хромозомни аберации показва, че тетрабеназин не е генотоксичен. Не са провеждани изпитвания за карциногенност.

Тетрабеназин не показва ембриотоксични или тератогенни ефекти след приложение върху зайци. При тестовете за ембриотоксичност, проведени със зайци, наблюдаваната системна експозиция е по-ниска от наблюдаваната клинична. Потенциални ембриотоксични и тератогенни ефекти са недостатъчно изследвани при плъхове. При проучвания в пери/постнаталния период при плъхове се наблюдава повишена неонатална смъртност, причините за което не са известни.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прежелатинизирано царевично нишесте
Лактоза монохидрат
Талк
Жълт железен оксид E172
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте контейнера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла кръгла полиетиленова (HDPE) опаковка за таблетки, съдържаща 112 таблетки; с полипропиленова (PP) капачка на винт с уплътнител, обезопасена за деца, с монтиран сушител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20110405

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 юли 2011 г.
Дата на последно подновяване: 15 януари 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2021

