

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tetmodis 25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține tetrabenazină 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 60,8 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, de culoare galbenă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și inscripționate cu "TE25" pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tetmodis este indicat pentru tratamentul tulburărilor motorii hiperkinetice din coreea Huntington.

4.2 Doze și mod de administrare

Comprimatele sunt destinate administrării orale. Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor hiperkinetice.

DozeAdulți*Coreea Huntington*

Dozele și modul de administrare sunt individualizate pentru fiecare pacient și, prin urmare, sunt oferite numai câteva recomandări.

Se recomandă o doză inițială de 12,5 mg, administrată o dată până la de trei ori pe zi. Această doză poate fi crescută la interval de trei sau patru zile cu 12,5 mg până când se observă un efect optim sau până la apariția unor fenomene de intoleranță (sedare, parkinsonism, depresie).

Doza zilnică maximă este de 200 mg pe zi.

Dacă nu se observă nicio ameliorare în condițiile administrării dozei maxime timp de șapte zile, este puțin probabil ca medicamentul să aibă vreun beneficiu asupra pacientului dacă se crește doza sau se prelungește durata de tratament.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la vârstnici, însă tetrabenazina a fost administrată la pacienți vârstnici în doze standard fără să se înregistreze reacții adverse. Reacțiile adverse asemănătoare bolii Parkinson sunt relativ frecvente la acești pacienți și pot limita doza administrată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite.

Acest tratament nu este recomandat la copii și adolescenți.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență renală. În tratarea acestor pacienți se recomandă precauție.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Tetrabenazina poate bloca acțiunea rezerpinei. De aceea, aceste substanțe nu trebuie administrate concomitent.
- Utilizarea inhibitorilor de monoaminoxidază
- Funcție hepatică afectată
- Prezența sindromului hipertonic-hipokinetic (parkinsonism)
- Depresie netratată sau tratată inadecvat. Pacienții sinucigasi.
- Alăptare
- Feocromocitom
- Tumori dependente de prolactină, de exemplu neoplasm mamar sau hipofizar

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Doza de tetrabenazină trebuie ajustată pentru a determina doza potrivită pentru fiecare pacient.

Studiile *in vitro* și *in vivo* arată că metaboliții tetrabenazină α -HTBZ și β -HTBZ sunt substraturi pentru CYP2D6 (vezi pct. 5.2). Prin urmare, cerințele de dozare pot fi influențate de statutul metabolizatorului CYP2D6 al pacienților și de medicamentele administrate concomitent care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

Când este prescrisă pentru prima dată, terapia cu tetrabenazină trebuie ajustată lent pe parcursul mai multor săptămâni pentru a permite identificarea unei doze care reduce atât nivelul coreei, cât și pentru a fi bine tolerată. Dacă efectul advers nu se rezolvă sau nu se reduce, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu tetrabenazină.

Odată ce s-a identificat o doză stabilă, tratamentul trebuie reevaluat periodic în contextul stabilirii stării de bază a pacientului și al medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Parkinsonism

Tetrabenazina poate induce parkinsonismul și poate exacerba simptomele preexistente ale bolii Parkinson. Într-un astfel de caz, doza trebuie redusă și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu tetrabenazină dacă un astfel de eveniment nu se rezolvă.

Sedarea și somnolența

Sedarea este cel mai frecvent efect limitator al dozei de tetrabenazină. Pacienții trebuie atenționați să nu efectueze activități care necesită vigilență mentală, cum ar fi operarea unui autovehicul sau folosirea unor utilaje periculoase, până când aceștia sunt în doză de întreținere cu tetrabenazină și știu cum îi afectează medicamentul.

Sindrom Neuroleptic Malign

În timpul tratamentului cu tetrabenazină și după întreruperea bruscă a tratamentului au fost descrise cazuri de Sindrom Neuroleptic Malign.

Sindromul Neuroleptic Malign este o complicație rară a tratamentului cu tetrabenazină. Sindromul neuroleptic malign apare cel mai frecvent la începutul tratamentului, ca răspuns la modificările dozei sau după un tratament de lungă durată. Principalele simptome ale acestei afecțiuni sunt modificări ale statusului mental, rigiditate, hipertermie, tulburări vegetative (transpirație și fluctuații ale tensiunii arteriale) și valori crescute ale concentrației de creatinfosfokinază. Dacă există suspiciunea de Sindrom Neuroleptic Malign, trebuie oprită imediat administrarea de tetrabenazină și să fie inițiat tratamentul adecvat.

Prelungirea intervalului QTc

Tetrabenazina determină o creștere ușoară (de până la 8 msec) a intervalului QT corectat. Tetrabenazina trebuie utilizată cu precauție în asociere cu alte medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc și la pacienții cu sindrom QT prelungit și aritmii cardiace în antecedente (vezi pct. 4.5).

Depresie/ Ideeație suicidară

Tetrabenazina poate determina depresie sau agravarea depresiei preexistente. Au fost raportate cazuri de ideație și comportament suicidar la pacienții care iau acest medicament. Trebuie să se acorde o atenție deosebită tratamentului pacienților cu antecedente de depresie sau tentative ori ideație suicidară anterioară (vezi și pct. 4.3). Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția unor astfel de reacții adverse, iar pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie informați cu privire la aceste riscuri și să fie instruiți să raporteze imediat medicului lor orice probleme.

Dacă apare depresie sau ideație suicidară, aceasta poate fi controlată prin reducerea dozei de tetrabenazină și/sau prin inițierea terapiei antidepresive. Dacă depresia sau ideația suicidară este profundă sau persistă, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu tetrabenazină și inițierea terapiei antidepresive. Există un potențial risc de furie și comportament agresiv care apar sau se agravează la pacienții care iau tetrabenazină cu antecedente de depresie sau alte boli psihice.

Inhibitori MAO

Atunci când utilizați tetrabenazină, inhibitori MAO sunt contraindicați (vezi pct. 4.3) și tratamentul cu aceștia trebuie oprit cu 14 zile înainte de începerea tratamentului cu tetrabenazină.

Acatizie, neliniște și agitație

Pacienții care utilizează tetrabenazină trebuie monitorizați privind apariția simptomelor extrapiramidale și a acatiziei și, de asemenea, pentru semne și simptome de neliniște și agitație, deoarece acestea pot fi indicatori ai dezvoltării acatiziei. Dacă un pacient dezvoltă acatizie, trebuie redusă doza de tetrabenazină. Unii pacienți pot necesita întreruperea tratamentului.

Hipotensiunea ortostatică

Tetrabenazina poate induce hipotensiune posturală la doze terapeutice. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care pot fi vulnerabili la hipotensiune arterială sau la efectele acesteia. Monitorizarea semnelor vitale în poziție ortostatică trebuie luată în considerare la pacienții care sunt vulnerabili la hipotensiune arterială.

Hiperprolactinemia

Tetrabenazina crește concentrațiile serice ale prolactinei la om. După administrarea de 25 mg voluntarilor sănătoși, valorile maxime ale concentrației plasmatică de prolactină au crescut de la 4 la 5 ori. Experimentele de cultură tisulară indică faptul că aproximativ o treime din cazurile de cancer mamar la om sunt dependente de prolactină *in vitro*, un factor de importanță potențială dacă tetrabenazina este luată în considerare pentru un pacient cu cancer de sân detectat anterior. Deși amenoreea, galactoreea, ginecomastia și impotența pot fi cauzate de concentrații serice crescute, semnificația clinică a concentrațiilor serice crescute de prolactină la majoritatea pacienților nu este cunoscută. Creșterea cronică a nivelului seric al prolactinei (deși nu a fost evaluată în programul de dezvoltare a tetrabenazinei) a fost asociată cu un nivel scăzut de estrogen și cu un risc crescut de osteoporoză. Dacă există o suspiciune clinică de hiperprolactinemie simptomatică, trebuie efectuate teste de laborator adecvate și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu tetrabenazină.

Legarea de țesuturile care conțin melanină

Deoarece tetrabenazina sau metabolizii săi se leagă de țesuturile care conțin melanină, aceasta se poate

acumula în aceste țesuturi în timp. Acest lucru crește posibilitatea ca tetrabenazina să poată provoca toxicitate în aceste țesuturi după o utilizare prelungită. Relevanța clinică a legării tetrabenazinei de țesuturile care conțin melanină nu este cunoscută.

Deși nu există recomandări specifice pentru monitorizarea oftalmică periodică, medicii prescriptori trebuie să fie conștienți de posibilitatea efectelor oftalmologice după expunerea pe termen lung.

Interacțiuni medicamentoase, intoleranță la lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tetmodis nu trebuie să fie administrată concomitent cu rezerpina, inhibitori MAO.

Levodopa trebuie administrată cu precauție în caz de administrare concomitentă cu Tetmodis.

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu antidepressiv triciclic, alcool etilic, opioizi, medicamente beta-blocante, medicamente antihipertensive, hipnotice și neuroleptice.

Nu au fost efectuate studii *in vivo* cu tetrabenazină, iar enzimele prin care se realizează metabolizarea sunt parțial necunoscute. Studiile *in vitro* au indicat faptul că tetrabenazina poate fi un inhibitor al CYP2D6 și, prin urmare, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate pe calea izoenzimei CYP2D6.

Studiile *in vitro* și *in vivo* arată că metaboliții tetrabenazină α -DTBZ și β -DTBZ sunt substraturi pentru izoenzima CYP2D6. Inhibitorii izoenzimei CYP2D6 (de exemplu fluoxetină, paroxetină, terbinafină, moclobemidă și chinidină) pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale α -HTBZ și β -HTBZ, motiv pentru care trebuie administrați concomitent cu precauție. Poate fi necesară reducerea dozei de tetrabenazină.

Tetrabenazina trebuie utilizată cu precauție în asociere cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QTc, incluzând medicamente antipsihotice (de exemplu clorpromazină, tioridazină), antibiotice (de exemplu gatifloxacină, moxifloxacină) și medicamente antiaritmice clasele IA și III (de exemplu chinidină, procainamidă, amiodaronă, sotalol).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește efectele asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, parturii sau dezvoltării postpartum (vezi pct. 5.3). Nu există date sau există un număr limitat de date privind utilizarea tetrabenazinei la gravide, iar riscurile potențiale la om nu sunt cunoscute. Tetmodis nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care niciun alt tratament nu este disponibil.

Alăptarea

Tetrabenazina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu tetrabenazină este necesar, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitate

În studiile pe animale cu tetrabenazină nu au existat dovezi privind efectul asupra sarcinii sau supraviețuirii intrauterine. Durata ciclului feminin a fost crescută și s-a observat o întârziere a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că Tetmodis poate provoca somnolență și, prin urmare, poate modifica capacitatea de a efectua acțiuni care necesită anumite abilități (capacitatea de a conduce vehicule, folosirea utilajelor etc.), în măsură diferită, în funcție de doză și susceptibilitatea individuală.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt grupate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvențele de apariție:

Foarte frecvente	($\geq 1/10$)
Frecvente	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente	($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Foarte rare	($< 1/10000$)

Tulburări psihice

Foarte frecvente:	depresie
Frecvente:	anxietate, insomnie, confuzie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente:	somnolență (la doze mai mari), simptome asemănătoare sindromului Parkinson (la doze mai mari)
Mai puțin frecvente:	alterarea gradului de conștiență
Rare:	Sindrom Neuroleptic Malign (SNM) (vezi pct. 4.4)

Tulburări vasculare

Frecvente:	hipotensiune arterială
------------	------------------------

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:	disfagie, greață, vărsături, diaree, constipație rebelă
------------	---

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente:	simptome extrapiramidale severe, incluzând rigiditate musculară, tulburări vegetative
Foarte rare:	leziuni musculo-scheletice

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente:	hipotermie
----------------------	------------

Pentru următoarele reacții adverse nu se poate estima incidența din datele disponibile:

Tulburări psihice: dezorientare, nervozitate

Tulburări ale sistemului nervos: ataxie, acatizie, distonie, amețeli, amnezie

Tulburări cardiace: bradicardie

Tulburări vasculare: hipotensiune arterială ortostatică

Tulburări gastro-intestinale: durere epigastrică, gură uscată

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesionștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semnele și simptomele de supradozaj pot să includă somnolență, transpirații, hipotensiune arterială și hipotermie. Tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX06

Efectele centrale ale tetrabenazinei sunt foarte asemănătoare cu cele ale rezerpinei, dar diferă de aceasta prin activitatea periferică mai redusă și durata de acțiune mai scurtă.

Studiile la animale au arătat faptul că tetrabenazina perturbă metabolizarea aminelor biogene, de exemplu al serotoninei și noradrenalinei și prin faptul că acțiunea sa se limitează la nivel cerebral. Se presupune că acest efect al tetrabenazinei asupra aminelor din creier explică efectele sale clinice asupra creierului.

Tetrabenazina inhibă recaptarea monoaminelor în terminațiile neuronilor presinaptici ai sistemului nervos central. Aceasta determină depleție de monoamine, inclusiv a dopaminei. Depleția de dopamină determină hipokinezie, rezultând ameliorarea severității coreei.

Tetrabenazina inhibă recaptarea monoaminelor în terminațiile sinaptice prin legarea reversibilă și de scurtă durată de transportorul vezicular de monoamină (TVMA). TVMA2 transportă monoaminele în special în neuronii centrali și periferici, în timp ce TVMA1 asigură transportul în țesuturile cromafine periferice. Tetrabenazina are o afinitate mai mare pentru TVMA2 decât pentru TVMA1. Astfel, tetrabenazina are un efect periferic scurt, aproape nul.

5.2 Proprietăți farmacodinamice

Absorbție/Distribuție

Tetrabenazina este absorbită rapid și complet după administrarea orală. Absorbția sa nu este afectată de consumul de alimente.

Testele clinice au arătat că o singură doză de tetrabenazină suferă o absorbție extensivă ($\geq 75\%$) din tractul gastro-intestinal.

Nivelurile plasmatiche de tetrabenazină scad rapid, cu un timp de înjumătățire de 1,9 ore.

Biotransformare

Tetrabenazina are o biodisponibilitate scăzută și neregulată (de la 4,9% la 6%). Se pare că este metabolizată în proporție mare prin primul pasaj metabolic. Metaboliții majori, alfa-dihidrotetrabenazina (α -HTBZ) și beta-dihidrotetrabenazina (β -HTBZ) se formează prin reducere.

Metaboliții primari α -HTBZ și β -beta-HTBZ sunt metabolizați în principal prin enzima hepatică a citocromului P450 2D6. Inhibitorii CYP2D6 pot crește concentrația plasmatică a acestor metaboliți.

Eliminare

Tetrabenazina este eliminată în cea mai mare parte în urină sub formă metabolizată (numai 2,1% din tetrabenazină este excretată nemodificată în urină).

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea de doze unice de la 12,5 până la 50 mg de tetrabenazină, concentrația plasmatică maximă și suprafața de sub curbă au crescut proporțional cu doza, indicând o cinetică liniară.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectele observate la administrarea orală de tetrabenazină au fost legate de depleția depozitelor centrale de monoamine. Simptome frecvente au fost

hipoactivitate, letargie, strabism sau închiderea ochilor. S-au observat efecte farmacologice primare, de exemplu sedare și au fost considerate limitatoare ale dozei.

Potențialul genotoxic al tetrabenazinei a fost studiat utilizând o serie de teste convenționale. *In vitro*, tetrabenazina nu a determinat mutațiile punctiforme dar a determinat aberațiile cromozomice la nivelul celulelor ovariene de hamster chinezesc, numai la concentrații citotoxice. Tetrabenazina nu a fost genotoxică într-un test *in vivo* privind aberațiile cromozomiale; cu toate acestea, nu au fost efectuate studii de carcinogenitate.

Într-un studiu de fertilitate și de dezvoltare embrionară timpurie la expuneri sistemice sub cele observate clinic, nu a existat nicio dovadă a efectului asupra sarcinii sau asupra supraviețuirii intrauterine la șobolani. Lungimea ciclului estral a fost mărită, iar la șobolanii femele a fost observată o întârziere a fertilității. Reproducerea nu a fost afectată la șobolanii masculi.

Tetrabenazina nu a fost embriotoxică sau teratogenică la iepure; cu toate acestea, expunerea sistemică observată a fost mai mică decât cea observată clinic. De asemenea, efectele embriotoxice și teratogene potențiale au fost insuficient studiate la șobolan. În cadrul unui studiu pre/postnatal la șobolani, s-a observat o creștere a mortalității neonatale, a cărei cauză este necunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb pregelatinizat
Lactoză monohidrat
Talc
Oxid feric galben (E 172)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați recipientul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), de culoare albă închis cu capac din polipropilenă (PP) securizat pentru copii, cu desicant, care conține 112 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Viena
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5839/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Februarie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2013

10. DATA APROBĂRII TEXTULUI

Iulie 2022