

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tetmodis, 25 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 25 mg tetrabeniini.

INN. *Tetrabenazinum*

Abiained:

Iga tablett sisaldab 60,8 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Kollane, ümmargune, lame, poolitusjoonega ühel poolel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkineetiliste motoorsete häirete ravi Huntingtoni tõve korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tabletid on suukaudseks manustamiseks. Ravi tuleb läbi viia hüperkineetiliste häirete ravis kogenud arsti järelvalve all.

Täiskasvanud

Huntingtoni tõbi

Annused ja manustamine on iga patsiendi puhul individuaalne ning seetõttu antakse ainult üldised juhised. Soovitatav algannus on 12,5 mg 1...3 korda ööpäevas. Seda annust võib iga 3...4 päeva järel 12,5 mg kaupa suurendada kuni täheldatakse optimaalset toimet või kuni tekivad talumatuse nähud (sedatsioon, parkinsonism, depressioon).

Maksimaalne annus on 200 mg ööpäevas.

Kui seitsmepäevase ravi korral maksimaalsete annustega paranemist ei toimu, on tõenäoline, et see ravim antud patsiendile ei sobi, ja kasu ei ole ka annuse suurendamisest ega ravi pikendamisest.

Eakad

Eakatega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud, kuid tetrabeniini on eakatele ilma eriliste haiguslike kõrvalnähtudeta tavaannustes manustatud. Parkinsoni tõve sarnased sümptomid on nendel patsientidel küllalt sagedased ja võivad olla annusest sõltuvad.

Lapsed

Hästi kontrollitud uuringuid lastega ei ole läbi viidud. Laste ravi ei ole soovitatav.

Maksafunktsioonihäirega patsiendid

Kerge ja mõõduka maksafunktsioonihäirega patsientidele on soovitatav manustada pool algannusest ja kasutada aeglasemat annuse suurendamise skeemi. Raske maksafunktsioonihäirega patsiente ei ole uuritud, seetõttu on nende patsientide ravi vajalik täiendav ettevaatus (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsioonihäirega patsiendid

Neerufunktsioonihäirega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud. Nende patsientide ravi korral on vajalik ettevaatus.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tetrabensiin võib blokeerida reserpiini toime. Seega ei tohi neid toimeaineid samaaegselt võtta.
- Monoaminooksüdaasi inhibiitorite kasutamine.
- Hüpokineetilis-rigiidse sündroomi olemasolu (parkinsonism).
- Depressioon.
- Imetamine.
- Feokromotsütoom.
- Prolaktiinsõltuvad tuumorid, nt ajuripatsi- või rinnanäärmevähk.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendid harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

On teada, et võivad tekkida annusest sõltuvad kõrvaltoimed, nagu sedatsioon, depressioon ja hüpokineetilis-rigiidne sündroom (parkinsonism). Sellisel juhul tuleb annust vähendada ja kui probleemid ei taandu, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

MAO-inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja ravi nendega tuleb lõpetada 14 päeva enne ravi algust tetrabensiiniga.

Tetmodis't tuleb maksafunktsioonihäiretega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Tetrabensiini kasutamise ajal ja pärast ravi järsku lõpetamist on täheldatud maliigset neuroleptilist sündroomi.

Maliigne neuroleptiline sündroom on tetrabensiin-raviga kaasnev harvaesinev komplikatsioon. Maliigne neuroleptiline sündroom ilmneb enamasti ravi varases staadiumis, vastusena annuse muutmisele või pärast pikaajalist ravi. Selle seisundi peamised sümptomid on psüühika muutused, rigiidsus, hüpertermia, autonoomne düsfunktsioon (higistamine ja vererõhu väärtuste kõikumine) ning kreatiniinfosfokinaasi sisalduse tõus. Kui kahtlustatakse pahaloomulise neuroleptilise sündroomi teket, tuleb tetrabensiin koheselt ära jätta ja alustada sobiva raviga.

Tetrabensiin põhjustab QT-intervalli vähese pikenemise (kuni 8 msek). Tetrabensiini tuleb kasutada ettevaatusega kombinatsioonis ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli ja patsientidel, kellel on kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom ning anamneesis südame rütmihäired (vt lõik 4.5.).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tetmodis't ei tohi kasutada koos reserpiiniga, MAO inhibiitoritega.

Levodopat tuleb ravi ajal Tetmodis'ega manustada ettevaatusega.

Manustamine koos tritsükliliste antidepressantide, alkoholi, opioidide, beeta-adrenoblokaatorite, antihüpertensiivsete ravimite, uinutite ja neuroleptikumidega ei ole soovitatav.

In vivo ei ole tetrabensiiniga koostoimete uuringuid läbi viidud ning metaboliseerivaid ensüüme osaliselt ei teata. *In vitro* uuringud näitavad, et tetrabensiin võib olla CYP2D6 inhibiitor ning põhjustada seeläbi selliste ravimi plasmakontsentratsiooni tõusu, mis metaboliseeruvad CYP2D6 abil.

CYP2D6 inhibiitorid (nt fluoksetiin, paroksetiin, terbinafiin, moklobemiid ja kinidiin) võivad koostoime tulemusel suurendada plasmas aktiivse metaboliidi dihidrotetrabensiini kontsentratsiooni, mistõttu tohib neid kombineerida ainult ettevaatusega. Vajalik võib olla tetrabensiini annuse vähendamine.

Tetrabensiini tuleb kasutada ettevaatusega koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli, sh antipsühhootilised ravimid (nt kloorpromasiin, tioridasiin), antibiootikumid (nt gatifloksatsiin, moksifloksatsiin) ning IA ja III klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon, sotalool).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei ole olnud piisavad, et otsustada toimete üle rasedusele, embrüo ja loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3). Tetrabensiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid ja potsentsiaalne risk inimesele ei ole teada. Tetmodis't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui muud ravid ei ole kättesaadavad.

Imetamine

Tetrabensiini kasutamine on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi tetrabensiiniga on vajalik, tuleb imetamine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidele tuleb öelda, et Tetmodis võib põhjustada uimasust ja see võib sõltuvalt annusest ja individuaalsest tundlikkusest erineval tasemel mõjutada nende sooritusvõimet (autojuhtimise, masinate käsitsemise jt võimed).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi:

| | |
|-----------|------------------------------------|
| Väga sage | ($\geq 1/10$) |
| Sage | ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) |
| Aeg-ajalt | ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) |
| Harv | ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) |
| Väga harv | ($< 1/10000$) |

Psühhiaatrilised häired

| | |
|------------|-------------------------|
| Väga sage: | depressioon |
| Sage: | ärevus, unetus, segasus |

Närvisüsteemi häired

Väga sage: uimasus (suurte annuste manustamisel), parkinsonismi-sarnane sündroom (suurte annuste manustamisel)

Aeg-ajalt: teadvuse hägunemise erinevad tasemed

Harv: maliigne neuroleptiline sündroom (vt lõik 4.4)

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon

Seedetrakti häired

Sage: düsfaagia, iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhukinnisus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: rasked ekstrapüramidaalsümptomid, sh lihasrigiidsus, autonoomne düsfunktsioon

Väga harv: skeetilihaste kahjustus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: hüpertermia

Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedust ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel:

Psühhiaatrilised häired: desorienteeritus, närvilisus

Närvisüsteemi häired: ataksia, akatiisia, düstoonia, peeringlus, amneesia

Vaskulaarsed häired: bradükardia, valu ülakõhus, suukuivus.

4.9 Üleannustamine

Üleannuse nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad uimasus, higistamine, hüpotensioon ja hüpertermia. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained

ATC-kood: N07XX06

Tetmodis'e tsentraalsed toimed on sarnased reserpiini omadele, kuid erinevad viimasest väiksema perifeerse toime ja palju lühema toimeaja poolest.

Loomkatsed on näidanud, et tetrabensiin häirib biogeensete amiinide metabolismi, näiteks serotoniini ja noradrenaliini oma, ja siis on nende aktiivsus ajus piiratud. Võib oletada, et tetrabensiini toime amiinidele selgitabki tema kliinilised toimed ajus. Tetrabensiin inhibeerib monoamiinide tagasihaaret kesknärvisüsteemi presünaptiliste neuronite närvilõpmetest. Selle tulemusel tühjenevad monoamiinide, sh dopamiini depood. Dopamiini depood tühjenemise tagajärjel tekib hüpokineesia, mille tagajärjel väheneb haiguse raskusaste.

Tetrabensiin inhibeerib monoamiinide tagasihaaret sünaptilistes närvilõpmetes seondudes pöörduvalt ja lühiajaliselt vesikulaarsete monoamiini transporteritega (VMAT). VMAT2 transpordib monoamiine, eeskätt perifeersetes ja tsentraalsetes neuronites, kuid VMAT1 reguleerib transporti perifeerses kromafiinkoes. Tetrabensiinil on kõrgem afiinsus VMAT2 kui VMAT1 suhtes. Seega on tetrabensiinil lühiajaline, vaevu perifeerne toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tetrabensiinil on madal ja ebakindel biosaadavus. Ravim metaboliseerub ulatuslikult esmase maksapassaaži käigus. Peamine metaboliit, hüdroksütetrabensiin, moodustub reduktsiooni käigus. Väikeses koguses muutumatul kujul tetrabensiini on võimalik määrata uriinis. Kuna hüdroksütetrabensiinil on aju amiinide depooide tühjenemisele teadaolevalt sama aktiivne toime kui tetrabensiinil, on tõenäoline, et see on peamine raviaine.

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksafunktsioonihäirega patsientidel suureneb tetrabensiini ja hüdroksütetrabensiini ekspositsioon ning pikeneb poolväärtusaeg (4 patsienti Child Pugh skooriga 5...6 ja 1 patsient Child Pugh skooriga 9.). Raske maksafunktsioonihäirega patsiente ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisuse uuringutes olid suukaudselt manustatud tetrabensiini toimed seotud monoamiinide tsentraalsete depooide tühjenemisega. Sagedasemad sümptomid olid hüpoaktiivsus, letargia, strabism või sulgunud silmalaud. Täheledatakse peamisi farmakoloogilisi toimeid, nagu sedatsioon, ja need olid annusega seotud.

Tetrabensiini genotoksilist toimet on uuritud paljudes tavapärasest testides. *In vitro* oli tetrabensiin hiina hamstrite munasarjakkude testides mutatsioonide tekitamises negatiivne ja kromosoomide kõrvalekallete positiivne ainult tsütotoksilistes kontsentratsioonides. *In vivo* ei olnud tetrabensiin kromosoomide kõrvalekalde testis genotoksiline, kuid kartsinogeensuse uuringuid teostatud ei ole.

Uuringuid toimest fertiilsusele ei ole läbi viidud. Tetrabensiin ei osutunud küülikutel embrüotoksiliseks ega teratogeenseks, kuigi täheldatud süsteemne ekspositsioon oli madalam kui kliiniliselt täheldatav. Ka rottidel on embrüotoksiline ja teratogeenne potentsiaal veel ebapiisavalt uuritud. Peri/postnataalses uuringus rottidega täheldati suuremat neonataalset suremust, selle põhjus on teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Preželatiniseeritud maisitärklis
Laktoosmonohüdraat
Talk
Kollane raudoksiid E172
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge ümmargune kõrg-tihedusega polüetüleenist (HDPE) tabletipurk, suletud lapsekindla, polüpropüleenist (PP) turvarõngaga kaitstud keermeskorgiga, milles on niiskust imava aine pakend, purgis 112 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstrasse 91/IIIf
1160 Wien
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

700610

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.12.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2013