

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tetmodis 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg tetrabenazin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 60,8 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Gul, rund med en brytskåra på ena sidan och graverad med ”TE25” på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tetmodis är indicerat för hyperkinetiska rörelserubbningar vid Huntingtons sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tabletterna är för oral användning. Behandlingen bör övervakas av en läkare med erfarenhet av att behandla hyperkinetiska rubbningar.

Dosering

Vuxna

Huntingtons sjukdom

Dosering och administrering är individuell för varje patient och därför ges bara en vägledning.

En inledande startdos på 12,5 mg en till tre gånger om dagen rekommenderas. Denna kan ökas med 12,5 mg var tredje eller fjärde dag tills optimal effekt observeras eller tills intolerabla biverkningar inträffar (sedering, Parkinsonism, depression).

Den dagliga maxdosen är 200 mg om dagen.

Om ingen förbättring sker efter maxdos i sju dagar, är det osannolikt att behandlingen kommer att vara till nytta för patienten vare sig genom att dosen ökas eller behandlingstiden förlängs.

Äldre Inga särskilda studier har utförts på äldre, men tetrabenazin har administrerats till äldre patienter i standarddosering utan synbart negativ påverkan. Parkinsonliknande biverkningar är ganska vanliga hos dessa patienter och kan vara dosbegränsande.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn har ännu inte fastställts.

Behandlingen rekommenderas inte för barn.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av dessa patienter.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1
- Tetrabenazin kan blockera verkan av reserpin. Dessa substanser ska därför inte tas samtidigt.
- Användning av monoaminoxidashämmare
- Nedsatt leverfunktion
- Förekomst av ett hypokinesi- och rigiditetssyndrom (parkinsonism)
- Obehandlad eller otillräckligt behandlad depression. Suicidala patienter
- Amning
- Feokromocytom
- Prolaktinberoende tumörer, t.ex. hypofyscancer eller bröstcancer

4.4 Varningar och försiktighet

Dosen av tetrabenazin ska titreras för att bestämma den lämpligaste dosen för varje patient.

In vitro studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -HTBZ och β -HTBZ är substrat för CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Därför kan doseringen påverkas av patientens CYP2D6-metabolisering och samtidig behandling med läkemedel som är starka CYP2D6-hämmare (se avsnitt 4.5).

Vid första förskrivning ska tetrabenazinbehandlingen titreras långsamt under flera veckor för att möjliggöra identifiering av en dos som både minskar korea och är vältolererad. Om biverkningarna inte går över eller minskar, bör utsättning av tetrabenazin övervägas.

Efter att en stabil dos har uppnåtts, ska behandlingen utvärderas regelbundet mot bakgrund av patientens underliggande sjukdom och övrig samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Parkinsonism

Tetrabenazin kan inducera parkinsonism och förvärra befintliga symtom på Parkinsons sjukdom. I sådana fall bör dosen minskas och man bör överväga att avbryta behandlingen med tetrabenazin om symtomen inte försvinner.

Sedering och somnolens

Sedering är den vanligaste dosbegränsande biverkningen av tetrabenazin. Patienter bör varnas för att utföra aktiviteter som kräver mental uppmärksamhet, så som att framföra fordon eller använda farliga maskiner, tills de står på en fast underhållsdos av tetrabenazin och vet hur läkemedlet påverkar dem.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom har beskrivits under användning av tetrabenazin och efter hastigt avbruten behandling.

Malignt neuroleptikasyndrom är en sällsynt komplikation vid tetrabenazinbehandling. Malignt neuroleptikasyndrom inträffar oftast tidigt i behandlingen, som reaktion på ändrad dosering eller efter långvarig behandling. Huvudsymtomen vid detta tillstånd är mentala förändringar, rigiditet, hypotermi, autonom dysfunktion (svettningar och blodtryckssvängningar) och förhöjda nivåer av kreatininfosfokinas. Om Malignt neuroleptikasyndrom misstänks, bör tetrabenazin avbrytas genast och lämplig behandling initieras.

Förlängning av QTc-intervall

Tetrabenazin orsakar en liten ökning (upp till 8 ms) i det korrigerade QT-intervallet. Tetrabenazin bör användas med försiktighet i kombination med andra läkemedel som är kända för att förlänga QTc och hos patienter med kongenitala långa QT-syndrom och tidigare kardiella arytmier (se avsnitt 4.5).

Depression/suicidalitet

Tetrabenazin kan orsaka depression eller förvärra redan existerande depression. Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som tar denna produkt. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med depression, tidigare självmordsförsök eller självmordstankar i anamnesen (se även avsnitt 4.3). Patienterna bör övervakas noga avseende uppkomst av sådana biverkningar och patienter och deras vårdgivare bör informeras om riskerna och uppmanas att omedelbart rapportera alla misstänkta problem till sin läkare.

Om depression eller självmordstankar uppträder kan detta ibland kontrolleras genom att minska dosen av tetrabenazin och/eller påbörja antidepressiv behandling. Om depressionen eller självmordstankarna är svåra eller ihållande, bör utsättande av tetrabenazin och insättande av antidepressiv behandling övervägas.

Det finns en potentiell risk för förekomst eller försämring av ilska och aggressivt beteende hos patienter som behandlas med tetrabenazin och som tidigare haft depression eller andra psykiska sjukdomar.

MAO-hämmare

MAO-hämmare är kontraindicerade vid användning av tetrabenazin (se avsnitt 4.3) och ska sättas ut 14 dagar innan behandling med tetrabenazin påbörjas.

Akatisi, rastlöshet och agitation

Patienter som tar tetrabenazin ska övervakas med avseende på förekomst av extrapyramidala symtom och akatisi och även för tecken och symtom på rastlöshet och agitation, eftersom dessa kan vara tecken på utveckling av akatisi. Om patienten utvecklar akatisi bör tetrabenazindosen minskas. Hos vissa patienter kan behandlingen behöva avbrytas.

Ortostatisk hypotension

Tetrabenazin kan orsaka postural hypotension vid terapeutiska doser. Detta bör beaktas hos patienter som har benägenhet för hypotoni eller dess effekter. Övervakning av vitala tecken i stående ställning bör övervägas hos patienter som har benägenhet för hypotoni.

Hyperprolaktinemi

Tetrabenazin ökar prolaktinkoncentrationen i serum hos människor. Efter administrering av 25 mg till friska frivilliga försökspersoner ökade de maximala prolaktinnivåerna i plasma 4- till 5-faldigt.

Vävnadsodlingsexperiment visar att cirka en tredjedel av human bröstcancer är prolaktinberoende *in vitro*, en faktor som kan ha betydelse om behandling med tetrabenazin övervägs för en patient med tidigare upptäckt bröstcancer. Även om amenorré, galaktorré, gynekomasti och impotens kan orsakas av förhöjda serumkoncentrationer är den kliniska signifikansen av förhöjda prolaktinkoncentrationer i serum okänd för de flesta patienter.

Kronisk ökning av prolaktinnivåerna i serum (även om detta inte utvärderats under utvecklingsprocessen för tetrabenazin) har associerats med låga nivåer av östrogen och ökad risk för osteoporos. Om det finns en klinisk misstanke om symtomatisk hyperprolaktinemi, bör lämpliga laborietester utföras och utsättande av tetrabenazin övervägas.

Bindning till melanininnehållande vävnader

Eftersom tetrabenazin eller dess metaboliter binder till melanininnehållande vävnader, kan det ackumuleras i dessa vävnader över tid. Detta ökar möjligheten att tetrabenazin kan orsaka toxicitet i dessa vävnader efter långvarig användning. Den kliniska relevansen av tetrabenazins bindning till melanininnehållande vävnader är okänd.

Även om det inte finns några särskilda rekommendationer för periodisk kontroll av ögonen, bör förskrivare vara medvetna om risken för effekter på ögonen efter långvarig exponering.

Interaktioner mellan läkemedel och sjukdomar

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tetmodis ska inte användas samtidigt med reserpin och MAO-hämmare.

Levodopa bör administreras med försiktighet när Tetmodis ges.

Samtidig användning av Tetmodis med tricykliska antidepressiva medel, alkohol, opioider, betablockerande medel, antihypertensiva läkemedel, sömnmedel och neuroleptika rekommenderas inte.

Inga interaktionsstudier har utförts med tetrabenazin *in vivo*, och metaboliserande enzymer är delvis okända. Studier *in vitro* visar att tetrabenazin kan vara en CYP2D6-hämmare och kan därför orsaka ökade plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP2D6.

In vitro och *in vivo* studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -DTBZ och β -DTBZ är substrat för CYP2D6. Hämmare av CYP2D6 (t.ex. fluoxetin, paroxetin, terbinafin, moklobemid och kinidin) kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av α -DTBZ and β -DTBZ, varför de endast bör kombineras med försiktighet. En minskning av tetrabenazindosen kan vara nödvändig.

Tetrabenazin bör användas med försiktighet ihop med läkemedel som är kända för att förlänga QTc, däribland antipsykotiska läkemedel (t.ex. klorpromazin, tioridazin), antibiotika (t.ex. gatifloxacin, moxifloxacin) och antiarytmiska läkemedel (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier är otillräckliga när det gäller effekter på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller utveckling post partum (se avsnitt 5.3). Det finns inga eller begränsad information från användning av tetrabenazin hos gravida kvinnor och den möjliga risken för människa är okänd. Tetmodis bör inte användas under graviditet om någon annan behandling är tillgänglig.

Amning

Tetrabenazin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning måste upphöra om behandling med tetrabenazin är nödvändig.

Fertilitet

I djurstudier med tetrabenazin observerades inga tecken på effekt på graviditet eller överlevnad i livmodern. Den kvinnliga cykeln förlängdes och en fördröjning i fertilitet observerades (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör upplysas om att Tetmodis kan orsaka sömnhet och därför kan förändra deras prestationsförmåga för olika färdigheter (körförmåga, användning av maskiner etc.) i varierande grad, beroende på dos och individuell mottaglighet.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar är uppdelade efter organklass och frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($\geq 1/10\ 000$)

Psykiska störningar

Mycket vanliga: depression,
Vanliga: oro, sömnlöshet, förvirring

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sömnhet (med högre doser), Parkinson-liknande syndrom (med högre doser)
Mindre vanliga: förändrade medvetandenivåer
Sällsynta: malignt neuroleptikasyndrom (NMS) (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: hypotoni

Magtarmkanalen

Vanliga: dysfagi, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: svåra extrapyramidala symptom, t.ex. muskulär rigiditet, autonomisk dysfunktion
Mycket sällsynta: Skeletal muskelskada

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga : hypotermi

För följande biverkningar går det inte att uppskatta förekomsten utifrån tillgängliga uppgifter:

Psykiska störningar: desorientering, nervositet

Centrala och perifera nervsystemet: ataxi, akatisi, dystoni, yrsel, amnesi

Hjärtat: bradykardi

Blodkärl: ortostatisk hypotension

Magtarmkanalen: epigastrisk smärta, muntorrhet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symptom på överdosering kan innefatta sömnhet, svettningar, hypotoni och hypotermi. Behandlingen är symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX06

De centrala effekterna av Tetmodis liknar mycket effekterna av reserpin, men Tetmodis skiljer sig från Reserpin i det att den har mindre perifer aktivitet och verkar under mycket kortare tid.

Djurstudier har visat att tetrabenazin stör metabolismen för biogena aminer, t.ex. den för serotonin och noradrenalin, och att denna aktivitet är begränsad till hjärnan. Antagandet är att denna effekt av tetrabenazin på aminerna i hjärnan förklarar de kliniska effekterna i hjärnan. Tetrabenazin hämmar återupptaget av monoaminer i nervterminalen i de presynaptiska neuronerna i det centrala nervsystemet. Detta leder till en uttömning av monoaminer, däribland dopamin. Dopaminuttömning resulterar i hypokinesis som leder till en minskning av choreans svårighetsgrad. Tetrabenazin hämmar återupptaget av monoaminer i synaptiska nervterminaler genom en reversibel och kortvarig bindning till den vesikulära monoamintransportören (VMAT). VMAT2 transporterar monoaminer speciellt i perifera och centrala neuroner, medan VMAT1 reglerar transporten i perifera kromaffinvävnader. Tetrabenazin har en högre affinitet för VMAT2 än för VMAT1. Därmed har tetrabenazin en kort, hård perifer effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption / Distribution

Tetrabenazin absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Dess absorption påverkas inte av matintag.

Klinisk testning har visat att en enkel dos tetrabenazin genomgår omfattande absorption ($\geq 75\%$) från mag-tarmkanalen.

Plasmanivåerna av tetrabenazin minskar snabbt, med en halveringstid på 1,9 timmar.

Metabolism

Tetrabenazin har låg och oregelbunden biotillgänglighet (4,9% till 6%). Det verkar i stor utsträckning metaboliseras genom första passagemetabolism. Huvudmetaboliterna, alfa-dihydrop-tetrabenazin (α -HTBZ) och β -dihydrop-tetrabenazin (β -HTBZ), bildas genom reduktion.

De primära metaboliterna α -HTBZ och β -HTBZ metaboliseras huvudsakligen av leverenzymet cytokromP450 2D6. CYP2D6-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av dessa metaboliter.

Eliminering

Tetrabenazin elimineras huvudsakligen i metaboliserad form i urinen (endast 2,1% av tetrabenazin utsöndras oförändrat i urinen).

Linjäritet / icke-linjäritet

Efter administrering av enstaka doser från 12,5 till 50 mg tetrabenazin ökade den maximala plasmakoncentration och arean under kurvan i proportion till dosen, vilket indikerar en linjär kinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering hade de effekter som observerades med oralt administrerat tetrabenazin samband med uttömning av centrala lager av monoaminer. Vanliga symptom var hypoaktivitet, letargi, strabismus eller slutna ögon. Primära farmakologiska effekter som sederigt observerades och dosbegränsning övervägdes.

Den genotoxiska potentialen hos tetrabenazin har studerats vid en serie konventionella tester. *In vitro* var tetrabenazin negativt för punktmutationer och positivt för kromosomala avvikelser i äggcellerna hos kinesisk hamster, endast vid cytotoxiska koncentrationer. Tetrabenazin var inte genotoxiskt i ett

test *in vivo* avseende kromosomal avvikelse; dock har inte studier utförts beträffande karcinogenicitet.

I en studie där fertilitet och tidig embryonal utveckling undersöktes vid systemisk exponering under de som observerats kliniskt visades inga effekter på graviditet eller överlevnad i uterus i råttor. Längden av österi cykeln var förlängd och en fördröjning av fertiliteten sågs hos råtthonor. Reproduktionen var opåverkad hos hanråttor.

Tetrabenazin var inte embryotoxiskt eller teratogent hos kanin; dock var den observerade systemiska exponeringen lägre än den som observerades kliniskt. De möjliga embryotoxiska och teratogena effekterna studerades också otillräckligt hos råtta. I en peri/postnatal studie hos råtta observerades ökad neonatal dödlighet, vars orsak är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Talk
Järnoxid gul E172
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara burken i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit rund burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett barnskyddat, garantiförslutet skruvlock i polypropen (PP) med fastsatt torkmedel innehållande 112 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Walter Ritter GmbH + Co. KG
Spaldingstraße 110 B
20097 Hamburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26919

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-11-26/ 2012-11-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-31