

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tetmodis 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mg tetrabenazin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 60,8 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Gul, rund, med delestrek på den ene siden og "TE25" gravert på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tetmodis er indisert for hyperkinetiske motoriske forstyrrelser ved Huntingtons chorea.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tablettene skal administreres peroralt. Behandlingen bør overvåkes av en lege med erfaring i behandling av hyperkinetiske forstyrrelser.

Dosering

Voksne

Huntingtons chorea

Dosering og administrering er individuelt for hver enkelt pasient, og derfor vil dette bare være en veiledende retningslinje.

Det anbefales en startdose på 12,5 mg, én til tre ganger daglig. Denne kan økes hver tredje eller fjerde dag med 12,5 mg inntil det observeres optimal effekt eller til det oppstår symptomer på intoleranse (sedasjon, parkinsonisme, depresjon).

Maksimal døgndose er 200 mg.

Dersom tilstanden ikke forbedres i løpet av syv dager med maksimal dose, er det ikke sannsynlig at legemiddelet vil gi pasienten noen fordeler, verken ved doseøkning eller ved forlengelse av behandlingstiden.

Eldre

Det er ikke utført noen spesifikke studier hos eldre, men tetrabenazin er blitt gitt til eldre pasienter med standarddoser uten synlige bivirkninger. Parkinson-lignende bivirkninger er ganske vanlige hos disse pasientene og kan være dosebegrensende.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige. Behandlingen anbefales ikke til barn.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det tilrådes derfor å utvise forsiktighet ved behandling av disse pasientene.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tetrabenazin kan blokkere virkningen av reserpin. Derfor skal disse stoffene ikke tas samtidig.
- Bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere).
- Nedsatt leverfunksjon.
- Tilstedeværelse av akinetisk-rigid syndrom (parkinsonisme).
- Ubehandlet eller utilstrekkelig behandlet depresjon. Pasienter som er aktivt suicidale.
- Amming.
- Feokromocytom.
- Prolaktinavhengige tumorer, f.eks. hypofysekreft eller brystkreft.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tetrabenazindosen skal titreres for å fastslå den mest hensiktsmessige dosen for hver enkelt pasient.

In vitro- og *in vivo*-studier indikerer at tetrabenazinmetabolittene alfa-dihydrotetrabenazin (alfa-HTBZ) og beta-dihydrotetrabenazin (beta-HTBZ) er substrater for cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) (se pkt. 5.2). Doseringskravene kan derfor bli påvirket av pasientens evne til å metabolisere CYP2D6 og samtidig bruk av legemidler som er sterke CYP2D6-hemmere (se pkt. 4.5).

Når tetrabenazin først er forskrevet, bør behandlingen titreres langsomt i løpet av flere uker for å finne frem til en dose som både reduserer chorea og tolereres bra. Dersom bivirkningen ikke forsvinner eller reduseres, bør det vurderes å seponere tetrabenazin.

Når en stabil dose er oppnådd, bør behandlingen revurderes regelmessig. Vurderingen skal gjøres med hensyn på pasientens underliggende sykdom og legemidler som brukes samtidig (se pkt. 4.5).

Parkinsonisme

Tetrabenazin kan indusere parkinsonisme og forverre allerede eksisterende symptomer på Parkinsons sykdom. Hvis dette er tilfelle, bør dosen reduseres og seponering av tetrabenazin vurderes dersom symptomene ikke forsvinner.

Sedasjon og somnolens

Sedasjon er den vanligste dosebegrensende bivirkningen av tetrabenazin. Pasientene bør advares mot å utføre aktiviteter som krever mental våkenhet som f.eks. kjøring av motorkjøretøyer eller betjening av farlige maskiner inntil de står på en vedlikeholdsdose med tetrabenazin og kjenner til hvordan legemidlet påvirker dem.

Malignt nevroleptikasyndrom

Et tilfelle av malignt nevroleptikasyndrom er beskrevet under bruk av tetrabenazin og etter brå seponering.

Malignt nevroleptikasyndrom er en sjelden komplikasjon ved tetrabenazinbehandling. Malignt nevroleptikasyndrom forekommer oftest tidlig i behandlingen som respons på doseendring eller etter langtidsbehandling. De viktigste symptomene på denne tilstanden er mentale endringer, rigiditet, hypertermi, autonom dysfunksjon (svetting og fluktuasjoner i blodtrykket) samt økte nivåer av

kreatininfosfokinase. Dersom det mistenkes malignt nevroleptikasyndrom, bør tetrabenazin seponeres umiddelbart og hensiktsmessig behandling igangsettes.

QTc-forlengelse

Tetrabenazin forårsaker en liten økning (opptil 8 msek) i det korrigerte QT-intervallet. Tetrabenazin bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc og hos pasienter med medfødt lang QT-tid-syndrom og tidligere hjerterytmier (se pkt. 4.5).

Depresjon/selv mordstanker

Tetrabenazin kan forårsake depresjon og forverre allerede eksisterende depresjon. Tilfeller av selvmordstanker og -atferd er rapportert hos pasienter som bruker dette legemidlet. Det skal utvises særlig forsiktighet ved behandling av pasienter med tidligere depresjon eller tidligere selvmordsforsøk eller selvmordstanker (se også pkt. 4.3). Pasienter skal overvåkes nøye for utvikling av slike bivirkninger, og pasientene og deres omsorgspersoner bør informeres om risikoen og instrueres om å rapportere eventuelle bekymringer umiddelbart til lege.

Dersom depresjon eller selvmordstanker oppstår, kan de kontrolleres ved å redusere dosen med tetrabenazin og/eller igangsette antidepressiv behandling. Dersom depresjonen og selvmordstankene er dype og fortsetter, bør seponering av tetrabenazin og igangsetting av antidepressiv behandling vurderes.

Det er risiko for at sinne og aggressiv atferd oppstår eller forverres hos pasienter som bruker tetrabenazin og som har tidligere depresjon eller andre psykiatriske sykdommer.

MAO-hemmere

MAO-hemmere er kontraindisert (se pkt. 4.3) og må avsluttes 14 dager før behandling med tetrabenazin starter.

Akatisi, rastløshet og uro

Pasienter som bruker tetrabenazin bør overvåkes for nærvær av ekstrapyramidale symptomer og akatisi. Pasientene bør også overvåkes for tegn og symptomer på rastløshet og uro da dette kan være indikatorer for utvikling av akatisi. Tetrabenazindosen bør reduseres dersom en pasient utvikler akatisi. Hos noen pasienter kan det være påkrevet med seponering av behandling.

Ortostatisk hypotensjon

Tetrabenazin kan indusere postural hypotensjon ved terapeutiske doser. Dette må tas med i vurderingen av pasienter som kan være sårbare overfor hypotensjon eller effektene av dette. Overvåking av vitale tegn ved oppreist stilling bør vurderes hos pasienter som er sårbare overfor hypotensjon.

Hyperprolaktinemi

Tetrabenazin øker serumkonsentrasjonene av prolaktin hos mennesker. Etter administrasjon av 25 mg til friske frivillige økte maksimale serumkonsentrasjoner av prolaktin 4 til 5 ganger. Eksperimenter med vevsdyrking indikerer at ca. én tredjedel av brystkreft hos mennesker er prolaktinavhengige *in vitro*, en faktor som kan være potensielt viktig dersom tetrabenazin vurderes til en pasient med tidligere påvist brystkreft. Selv om amenoré, galaktoré, gynekomasti og impotens kan forårsakes av forhøyede serumkonsentrasjoner, er den kliniske betydningen av forhøyede serumkonsentrasjoner av prolaktin ukjent.

Kronisk økning i nivåer av serumprolaktin (selv om det ikke er evaluert i utviklingsprogrammet for tetrabenazin) er blitt forbundet med lave nivåer av østrogen og økt risiko for osteoporose. Dersom det er klinisk mistanke om symptomatisk hyperprolaktinemi, bør hensiktsmessige laboratorieprøver tas, og det bør vurderes om tetrabenazin skal seponeres.

Binding til melaninholdige vev

Siden tetrabenazin og dets metabolitter binder seg til melaninholdige vev, kan det akkumuleres i disse typene av vev over tid. Dette åpner opp for muligheten av at tetrabenazin kan forårsake toksisitet i disse vevene etter utstrakt bruk. Den kliniske relevansen av at tetrabenazin binder seg til melaninholdige vev er ukjent.

Selv om det ikke foreligger noen spesifikke anbefalinger for regelmessig oftalmologisk overvåking, bør forskrivende leger være oppmerksom på muligheten for oftalmologiske effekter etter langtidseksponering.

Legemiddel- sykdominteraksjoner

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer knyttet til galaktoseintoleranse, arvelig laktasemangel (Lapp laktase-mangel) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tetmodis bør ikke brukes samtidig med reserpin og MAO-hemmere.

Levodopa bør administreres med forsiktighet ved nærvær av Tetmodis.

Samtidig bruk med trisykliske antidepressiva, alkohol, opioider, betablokkere, antihypertensiva, hypnotika og nevroleptika er ikke anbefalt.

Ingen *in vivo*-interaksjonsstudier med tetrabenazin er utført og metaboliserende enzymer er delvis ukjent. *In vitro*-studier indikerer at tetrabenazin kan være en CYP2D6-hemmer og dermed forårsake økte plasmakonsentrasjoner av legemidler som metaboliseres av CYP2D6.

In vitro- og *in vivo*-studier indikerer at tetrabenazinmetabolittene alfa-HTBZ og beta-HTBZ er substrater for CYP2D6. CYP2D6-hemmere (f.eks. fluoksetin, paroksetin, terbinafin, moklobemid og kinidin) kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av de aktive metabolittene alfa-HTBZ og beta-HTBZ og må derfor bare kombineres med forsiktighet. En reduksjon av tetrabenazindosen kan være nødvendig.

Tetrabenazin skal brukes med forsiktighet sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet, inkludert antipsykotiske midler (f.eks. klorpromazin, tioridazin), antibiotika (f.eks. gatifloksacin, moksifloksacin), klasse Ia og III antiarytmika (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effektene på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel og utvikling postpartum (se pkt. 5.3). Det finnes ingen eller begrenset med data fra bruken av tetrabenazin hos gravide kvinner, og den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Tetmodis bør ikke brukes under graviditet med mindre ingen annen behandling er tilgjengelig.

Amming

Tetrabenazin er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3). Amming skal opphøre dersom det er nødvendig med tetrabenazinbehandling.

Fertilitet

Dyrestudier med tetrabenazin indikerer ingen effekt på graviditet eller overlevelse *in utero*. Lengden på menstruasjonssykluser hos kvinner økte, og det ble observert en forsinkelse av fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tetmodis kan forårsake søvnighet i varierende grad avhengig av dose og individuell følsomhet. Pasientene bør derfor informeres om at de må ta hensyn til dette i forhold til evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De følgende bivirkningene under er rangert etter systemorganklasse og frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige: depresjon

Vanlige: angst, insomni, forvirring

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: somnolens (ved høyere doser), Parkinson-lignende syndrom (ved høyere doser)

Mindre vanlige: endret bevissthetsnivå

Sjeldne: malignt nevroleptikasyndrom (NMS) (se pkt. 4.4)

Karsykdommer

Vanlige: hypotensjon

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: dysfagi, kvalme, oppkast, diare, forstoppelse

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: alvorlige ekstrapyramidale symptomer, inkludert muskelrigiditet, autonom dysfunksjon

Svært sjeldne: skjelettmuskelskade

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: hypotermi

For de følgende bivirkningene er det ikke mulig å estimere hyppighet ut ifra tilgjengelige data:

Psykiatriske lidelser: desorientering, nervøsitet

Nevrologiske sykdommer: ataksi, akatisi, dystoni, svimmelhet, amnesi

Hjerte: bradykardi

Karsykdommer: ortostatisk hypotensjon

Gastrointestinale sykdommer: epigastriske smerter, munntørrehet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverket www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer på overdosering kan omfatte somnolens, svetting, hypotensjon og hypotermi. Behandlingen er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX06

De centrale effekter av Tetmodis ligner de av reserpin, men det skiller seg fra det siste ved å ha mindre perifer aktivitet og være mye kortere.

Dyrestudier har vist at tetrabenazin forstyrrer metabolismen av biogene aminer, for eksempel serotonin og noradrenalin, og at denne aktiviteten er begrenset til hjernen. Man antar at denne effekten av tetrabenazin på aminer forklarer de kliniske effektene i hjernen.

Tetrabenazin hemmer reopptaket av monoaminer i nerveterminalen i de presynaptiske nevronene i sentralnervesystemet. Dette resulterer i en deplesjon av monoaminer, inkludert dopamin. Dopamindeplesjon fører til hypokinesi som igjen fører til en reduksjon av alvorlighetsgraden av chorea.

Tetrabenazin hemmer re-opptaket av monoaminer i presynaptiske nerveterminaler ved en reversibel og kortvarig binding til den vesikulære monoamin-transporteren (VMAT). VMAT2 transporterer monoaminer spesielt i perifere og sentrale nevroner, mens VMAT1 regulerer transporten i perifere kromaffine vev. Tetrabenazin har en høyere affinitet for VMAT2 enn for VMAT1. Tetrabenazin har således en kortvarig, men liten perifer effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon/distribusjon

Tetrabenazin absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrasjon. Absorpsjonen påvirkes ikke av matinntak.

Klinisk testing har vist at én enkelt dose med tetrabenazin i hovedsak absorberes ($\geq 75\%$) fra mage-tarmkanalen.

Plasmanivåene avtar hurtig med en halveringstid på 1,9 timer.

Biotransformasjon

Tetrabenazin har en lav og uregelmessig biotilgjengelighet (4,9 % til 6 %). Det ser ut til å ha en omfattende førstepassasje-metabolisme. Viktige metabolitter alfa-HTBZ og beta-HTBZ, dannes ved reduksjon.

De primære metabolittene alfa-HTBZ og beta-HTBZ blir hovedsakelig metabolisert av leverenzymet CYP2D6. CYP2D6-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av disse metabolittene.

Eliminasjon

Tetrabenazin blir hovedsakelig eliminert i metabolisert form via urin (bare 2,1 % av tetrabenazin blir utskilt uforandret via urin).

Linearitet

Etter administrering av enkeltdoser fra 12,5 til 50 mg tetrabenazin øker maksimal plasmakonsentrasjon og arealet under kurven proporsjonalt med dosen, og det indikerer en lineær kinetikk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering var observerte effekter av peroralt administrert tetrabenazin relatert til deplesjon av lagre av monoaminer i sentralnervesystemet. Vanlige symptomer var hypoaktivitet, letargi, strabisme og lukkede øyne. Primært farmakologiske effekter som sedasjon ble observert og ble vurdert som dosebegrensende.

Det gentoksiske potensialet til tetrabenazin er studert ved bruk av en serie med konvensjonelle tester. *In vitro* var tetrabenazin negativt for punktmutasjoner og positivt for kromosomale aberrasjoner i ovarieceller fra kinesiske hamstere bare ved cytotoxiske konsentrasjoner. Tetrabenazin var ikke gentoksisk i en kromosomal aberrasjonstest *in vivo*. Karsinogenisitetsstudier er imidlertid ikke utført.

I en studie i rotter der fertilitet og fosterutvikling ble undersøkt ved systemisk eksponering ble det for rottene som ble klinisk observert ikke bevist effekt på drektighet eller overlevelse *in utero*. Lengden av brunstsyklus ble forlenget, og det ble sett en forsinkelse i fertilitet hos hunnrotter. Reproduksjonen var upåvirket hos hannrotter.

Tetrabenazin var ikke embryotoksisk eller teratogent i kaniner. Den observerte systemiske eksponeringen var imidlertid lavere enn den som ble klinisk observert. Studiene i rotter med hensyn på potensielle embryotoksiske og teratogene effekter er mangelfulle.. I en peri-/postnatal studie hos rotter ble det observert økt neonatal mortalitet. Årsaken til dette er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pregelatinisert maisstivelse
Laktosemonohydrat
Talkum
Jernoksid, gult, (E 172)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, rund tablettbeholder av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret forseglet skrukork av polypropylen (PP) med tørkemiddel inneholdende 112 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14511

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. april 2022

Dato for siste fornyelse: 1. mars 2023

10. OPPDATERINGSDATO

20.04.2023