Tetmodis 25 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 25 mg Tetrabenazin.
Jede Tablette enthält 60,8 mg Lactose.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette
Gelb, rund, mit einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „TE25“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tetmodis ist für die Behandlung hyperkinetischer Beweg-ungsstörungen bei Chorea Huntington indiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von hyperkinetischen Störungen erfahrenen Arzt überwacht werden.

Erwachsene

Chorea Huntington

Dosierung und Verabreichung sind bei jedem Patienten individuell festzulegen, daher können nur Richtwerte angegeben werden. Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 12,5 mg ein- bis dreimal täglich. Die Dosis kann alle drei bis vier Tage um jeweils 12,5 mg erhöht werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist oder Unverträglichkeitserscheinungen (Sedierung, Parkinsonismus, Depression) auftreten.
Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg.
Falls sich unter der Einnahme der maximalen Tagesdosis innerhalb von sieben Tagen keine Besserung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass das Arzneimittel für den Patienten von Nutzen ist, selbst wenn die Dosis erhöht oder die Behandlungsdauer verlängert wird.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, jedoch wurde Tetrabenazin in der Standarddosierung an ältere Patienten verabreicht, ohne dass nachteilige Wirkungen erkennbar waren. Parkinson-ähnliche Nebenwirkungen sind bei diesen Patienten recht häufig und könnten Dosislimitierend sein.

Kinder

Bei Kindern wurden keine adäquaten kontrollierten Studien durchgeführt. Die Behandlung von Kindern wird nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird eine Halbierung der Anfangsdosis und ein langsameres Auftitrieren der Dosis empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden keine Untersuchungen durchgeführt, so dass bei diesen Patienten zu erhöhter Vorsicht angeraten wird (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt. Bei der Behandlung dieser Patienten wird zu Vorsicht angeraten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Tetrabenazin kann die Wirkung von Reserpin hemmen. Deshalb dürfen diese Substanzen nicht gleichzeitig eingenommen werden.
- Anwendung von Monoaminoxidasehemmern
- Vorliegen eines hypokinetisch-rigiden Syndroms (Parkinsonismus)
- Depression
- Stillzeit
- Phäochromozytom
- Prolaktin-abhängige Tumoren, z.B. Hypophysen- oder Mammatumoren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tetmodis nicht einnehmen. Es ist bekannt, dass dosisabhängige Nebenwirkungen wie Sedierung, Depression und das Auftreten eines hypokinetisch-rigiden Syndroms (Parkinsonismus) möglich sind. In einem solchen Fall sollte die Dosis reduziert und erwogen werden, Tetrabenazin abzusetzen, falls die Nebenwirkungen nicht abklingen. MAO-Hemmer sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und müssen 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin abgesetzt werden.
Tetmodis sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Unter der Anwendung von Tetrabenazin sowie nach plötzlichem Absetzen wurde ein malignes neuroleptisches Syndrom beschrieben. Das neuroleptische maligne Syndrom ist eine seltene Komplikation der Tetra-

benazin-Therapie. Ein neuroleptisches malignes Syndrom tritt meistens zu Beginn der Behandlung, als Folge eines Dosiswechsels oder nach Langzeitbehandlung auf. Die Hauptsymptome dieses Syndroms sind psychische Veränderungen, Steifheit, Hyperthermie, vegetative Dysfunktion (Schwitzen und Blutdruckschwankungen) und erhöhte Kreatinin-Phosphokinase-Spiegel. Wenn der Verdacht auf ein neuroleptisches malignes Syndrom besteht, muss Tetrabenazin sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie begonnen werden. Tetrabenazin führt zu einer geringfügigen Verlängerung (bis zu 8 msec) der frequenzkorrigierten QTc-Zeit. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Medikamente, die die QTc-Zeit verlängern, und bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom und anamnestischen kardialen Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetmodis darf nicht gleichzeitig mit Reserpin oder MAO-Hemmern angewendet werden. Levodopa sollte während einer Behandlung mit Tetmodis mit Vorsicht verabreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Alkohol, Opioiden, Betablockern, Antihypertensiva, Hypnotika und Neuroleptika wird nicht empfohlen. In vivo wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Tetrabenazin durchgeführt, und die metabolisierenden Enzyme sind nur teilweise bekannt. In vitro Studien deuten darauf hin, dass Tetrabenazin möglicherweise ein CYP2D6-Inhibitor ist und daher die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden, erhöhen kann. CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Fluoxetin, Paroxetin, Terbinafin, Moclobemid und Chinidin) können die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten Dihydrotetrabenazin erhöhen, weswegen eine gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen sollte. Eine Reduktion der Tetrabenazin-Dosis kann erforderlich sein. Tetrabenazin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe von QTc-Zeit verlängernden Medikamenten, insbesondere Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Thioridazin), Antibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin) und Klasse IA und Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postpartale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Tetrabenazin bei Schwangeren vor und das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tetmodis darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist keine andere Behandlung verfügbar.

Stillzeit

Tetrabenazin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit Tetrabenazin notwendig ist, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Tet–modis Benommenheit verursachen und deshalb ihr Leistungsvermögen bei Tätigkeiten, die hohe Aufmerksamkeit erfordern (Verkehrstüchtigkeit, Bedienen von Maschinen usw.), in unterschiedlichem Maße, je nach Dosis und individueller Empfindlichkeit, beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit gereiht:
Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000)

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Depression,
Häufig: Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit (bei höheren Dosierungen), Parkinson-ähnliches Syndrom (bei höheren Dosierungen)
Gelegentlich: Bewusstseinsstörungen
Selten: Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Schwere extrapyramidale Symptome einschließlich Muskelrigidität, autonome Dysfunktion
Sehr selten: Schädigung der Skelettmuskulatur

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Hyperthermie

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Psychiatrische Erkrankungen: Desorientiertheit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems: Ataxie, Akathisie, Dystonie, Schwindel, Amnesie

Gefäßerkrankungen: Bradykardie, epigastrische Schmerzen, Mundtrockenheit

4.9 Überdosierung

Zeichen und Symptome einer Überdosierung können Benommenheit, Schwitzen, Hypotonie und Hypothermie sein. Die Behandlung ist symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX06

Die zentralen Wirkungen von Tetmodis sind denen von Reserpin sehr ähnlich, Tetrabenazin unterscheidet sich von letzterem jedoch durch die geringere periphere Aktivität und die viel kürzere Wirkungsdauer.

Tierstudien zeigten, dass Tetrabenazin in den Metabolismus biogener Amine, z. B. in den Serotonin- und Noradrenalin-Stoffwechsel, eingreift, und dass diese Aktivität auf das Gehirn beschränkt ist. Man geht davon aus, dass dieser Effekt von Tetrabenazin auf Amine im Gehirn die klinischen Wirkungen im Gehirn erklärt. Tetrabenazin hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen in die Nervenendigungen präsynaptischer Neurone des zentralen Nervensystems. Dies führt zu einer Depletion von Monoaminen, einschließlich Dopamin. Die Dopamin-Depletion hat eine Hypokinese zur Folge, welche zu einer Abnahme des Schweregrads der Chorea führt. Tetrabenazin hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen in die synaptischen Nervenendigungen durch eine reversible und kurzzeitige Bindung an den vesikulären Monoamin-Transporter (VMAT). VMAT2 transportiert Monoamine vor allem in peripheren und zentralen Neuronen, während VMAT1 den Transport in peripheren chromaffinen Geweben reguliert. Tetrabenazin hat eine höhere Affinität zu VMAT2 als zu VMAT1. Infolgedessen hat Tetrabenazin nur eine kurze und kaum periphere Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tetrabenazin hat eine niedrige und ungleichmäßige Bioverfügbarkeit. Es wird offenbar über einen First-pass-Metabolismus weitgehend verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit Hydroxytetrabenazin wird durch Reduktion gebildet. Im Urin ist nur wenig unverändertes Tetrabenazin nachweisbar. Da Hydroxytetrabenazin im Hinblick auf die Freisetzung zerebraler Amine ebenso aktiv sein soll wie Tetrabenazin, ist dieses vermutlich die überwiegend therapeutisch aktive Substanz.

Spezielle Populationen

Leberfunktionsstörung

Eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung erhöht die Exposition und verlängert die Halbwertszeiten von Tetrabenazin und Hydroxytetrabenazin (4 Patienten mit Child-Pugh-Score 5-6 und 1 Patient mit Child-Pugh-Score 9). Eine schwere Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Gabe von Tetrabenazin hingen die beobachteten Wirkungen mit der Entleerung zentraler Monoaminspeicher zusammen. Häufige Symptome waren Hypoaktivität, Lethargie, Strabismus oder geschlossene Augen. Es wurden hauptsächlich pharmakologische Wirkungen wie Sedierung beobachtet und als dosislimitierend angesehen. Das genotoxische Potenzial von Tetrabenazin wurde in einer Reihe konventioneller Tests untersucht. In vitro war Tetrabenazin an Ovarialzellen Chinesischer Hamster negativ für Punktmutationen und nur in zytotoxischen Konzentrationen positiv für Chromosomenaberrationen. Tetrabenazin war in einem In-vivo-Chromosomenaberrationstest nicht genotoxisch, Studien zur Kanzerogenität wurden jedoch nicht durchgeführt. Studien zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht durchgeführt. Tetrabenazin war beim Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen, allerdings war auch die systemische Exposition niedriger als in der klinischen Anwendung. Die potenziellen embryotoxischen und teratogenen Wirkungen wurden bei der Ratte ebenfalls nicht ausreichend untersucht. In einer peri-/postnatalen Studie an Ratten wurde eine erhöhte Mortalität der neugeborenen Tiere beobachtet, deren Ursache nicht bekannt ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Talkum
Eisenoxid gelb (E 172)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

112 Tabletten in weißem rundem Tablettenbehältnis aus High-density-Polyethylen (HDPE) mit kindersicherem und manipulationssicherem Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit integriertem Trockenmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
1160 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–29793

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. November 2010 / 6. November 2012

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.