1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tetrabenazine Walter Ritter 25 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 mg tetrabenazine.

Hulpstof met bekende effecten:
Elke tablet bevat 60,8 mg lactose (zie paragraaf 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie paragraaf 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Geel, rond, met een breuklijn aan de ene kant en “TE25” gegraveerd op de andere kant.

De tablet kan in gelijke helften verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tetrabenazine Walter Ritter is aangewezen voor gebruik bij hyperkinetische bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten zijn voor oraal gebruik. De behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hyperkinetische stoornissen.

Dosering

Volwassenen

Ziekte van Huntington
De dosering en toediening dienen bij elke patiënt op individuele basis te worden bepaald; de aangegeven doseringen zijn daarom enkel bedoeld als richtlijn.

De aanbevolen startdosis bedraagt 12,5 mg één- tot driemaal daags. Dit kan om de drie tot vier dagen verhoogd worden met 12,5 mg tot een optimaal effect wordt bereikt of tot symptomen van intolerantie (sedatie, Parkinsonisme, depressie) optreden.

De maximale dagelijkse dosis bedraagt 200 mg per dag.

Als er na zeven dagen bij de maximale dosering geen verbetering gezien wordt, is het onwaarschijnlijk dat het voortzetten van de behandeling zinvol is voor de patiënt, noch door het verhogen van de dosering, noch door het verlengen van de behandelingsduur.

Oudere patiënten populatie
Er werden geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten, maar de toediening van tetrabenazine in de standaarddosis bij ouderen had geen aanwijsbare nadelige gevolgen.

Parkinsonachtige bijwerkingen worden tamelijk vaak gezien bij deze patiënten en zouden dosis beperkend kunnen zijn.

Pediatrische populatie
De veiligheid en effectiviteit in kinderen is nog niet bepaald. Gebruik door kinderen wordt niet aangeraden.

Patiënten met een gestoorde nierfunctie
Er werden geen studies verricht bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in paragraaf 6.1.
- Tetrabenazine kan de werking van reserpine blokkeren. Deze bestanddelen mogen bijgevolg niet tegelijkertijd gebruikt worden
- Het gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)
- leverfunctiestoornis
- Aanwezigheid van hypokinetisch rigide syndroom (Parkinsonisme)
- Onbehandelde of niet effectief behandelde depressie. Patiënten met actief suïcidaal gedrag.
- Borstvoeding
- Pheochromocytoom
- Prolactine-afhankelijke tumoren, bijv. tumoren van de hypofyse of borstkanker

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De optimale dosering van tetrabenazine dient voor iedere patiënt door dosistitratie vastgesteld te worden.

In-vitro en in-vivo studies hebben aangetoond dat de tetrabenazine metabolieten α-HTBZ en β-HTB substraten zijn voor het CYP2D6 enzym (zie paragraaf 5.2). Hierdoor kan de benodigde dosering worden beïnvloed door het CYP2D6 metabolisme van de patiënt en door het gelijktijdig gebruik van medicijnen die sterke remmers zijn van het CYP2D6 enzym (zie paragraaf 4.5).

Bij eerste behandeling met tetrabenazine dient de dosering over een periode van meerdere weken langzaam door dosistitratie vastgesteld te worden om zo een dosering te bereiken die de bewegingsstoornissen vermindert en die tevens goed wordt getolereerd. Als de stoornissen niet verdwijnen of verminderen, dient overwogen te worden om de behandeling met tetrabenazine te staken.

Als eenmaal een stabiele dosering is bereikt, dient de behandeling regelmatig opnieuw te worden beoordeeld in licht van het ziekteverloop van de patiënt en het gelijktijdig gebruik van andere medicijnen (zie paragraaf 4.5).
Parkinsonisme
Tetrabenazine kan Parkinsonisme veroorzaken en reeds bestaande symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren. Als dit het geval is, dient de dosis verlaagd te worden en als dergelijke bijwerkingen niet verdwijnen, dient het staken van tetrabenazine overwogen te worden.

Verdoving of slaperigheid
Verdoving is de meest voorkomende beperkende factor voor de dosering van tetrabenazine. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor activiteiten die alertheid vereisen, zoals het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van potentieel gevaarlijke machines, totdat ze een stabiele onderhoudsdosering van tetrabenazine hebben bereikt en bekend zijn met de effecten die het medicijn op hen heeft.

Maligne Neurolepticasyndroom
Bij gebruik en na plotse stopzetting van de behandeling met tetrabenazine werd het Maligne Neurolepticasyndroom beschreven.
Het Maligne Neurolepticasyndroom (MNS) is een zeldzame complicatie bij tetrabenazine therapie. Dit syndroom treedt meestal op aan het begin van de behandeling, als reactie op veranderingen in de dosis of na langdurige behandeling. De belangrijkste symptomen zijn psychische veranderingen, stijfheid, hyperthermie, autonome disfunctie (zweten en bloeddrukfluctuaties) en verhoogde creatinefosfokinase niveaus. Als Maligne Neurolepticasyndroom wordt vermoed, moet de behandeling met tetrabenazine onmiddellijk worden stopgezet en een passende behandeling worden gestart.

QTc verlenging
Tetrabenazine leidt tot een geringe verhoging (tot 8 msec) van het gecorrigeerde QT-interval. Tetrabenazine moet behoedzaam worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de QTc-tijd verlengen en bij patiënten met het aangeboren lange QT-syndroom en een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen (zie paragraaf 4.5).

Depressie/zelfmoordneigingen
Tetrabenazine kan depressies veroorzaken of reeds bestaande depressies verergeren. Gevallen van zelfmoordgedachten en gedrag zijn beschreven bij patiënten die dit product gebruiken. Extra voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een historie van depressie of zelfmoordpogingen of gedachten (zie ook paragraaf 4.3). Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op het ontstaan van deze bijwerkingen en patiënten en hun verzorgers dienen op de hoogte te zijn van deze risico's en zorgen hieromtrent direct te melden aan hun arts.
Het optreden van depressie of zelfmoordgedachten kan worden teruggedrongen door de dosering van tetrabenazine te verlagen en/of door behandeling met antidepressiva. Als de depressie of de zelfmoordgedachten aanzienlijk zijn, of aanhouden, dient het stopzetten van de tetrabenazine behandeling en het starten van behandeling met antidepressiva overwogen te worden.
Er is een potentieel risico dat boosheid en agressief gedrag optreden, of verergeren, bij patiënten die tetrabenazine gebruiken en een historie hebben van depressie of andere psychische stoornissen.

MAO-remmers
Bij gebruik van tetrabenazine zijn MAO-remmers gecontra-indiceerd (zie paragraaf 4.3) en dienen te worden gestopt 14 dagen voor het starten van de behandeling met tetrabenazine

Acathisie, rusteloosheid, gejaagdheid
Patiënten die tetrabenazine gebruiken dienen gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van extrapiramidale symptomen en acathisie en ook op tekenen van rusteloosheid en gejaagdheid, omdat deze kunnen duiden op het ontwikkelen van acathisie. Als een patiënt acathisie ontwikkelt, dient de tetrabenazine dosering te worden verlaagd. Voor sommige patiënten kan het stopzetten van de behandeling noodzakelijk zijn.

Orthostatische hypotensie
Tetrabenazine kan bij therapeutische doseringen posturale hypotensie veroorzaken. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie en de gevolgen van hypotensie. Het controleren op aanwijzingen hiervoor bij het staan dient te worden overwogen bij patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie.

Hyperprolactinemie
Tetrabenazine verhoogt de prolactineconcentratie bij de mens. Toediening van 25 mg tetrabenazine aan gezonde vrijwilligers verhoogde de maximum prolactine niveaus met een factor 4 tot 5. Experimenten met weefselkweek in-vitro duiden erop dat ongeveer een derde van de gevallen van borstkanker prolactine-afhankelijk zijn, een factor die van belang kan zijn als behandeling met tetrabenazine wordt overwogen voor een patiënt met een geschiedenis van borstkanker. Hoewel amenorroe, galactorroe, gynaecomastie en impotentie veroorzaakt kunnen worden door verhoogde serumconcentraties van prolactine, is de klinische relevantie van verhoogde serumconcentraties van prolactine voor de meeste patiënten onbekend.
Chronisch verhoogde serumconcentraties van prolactine (alhoewel dit niet is geëvalueerd bij de

ontwikkeling van tetrabenazine) zijn in verband gebracht met lage oestrogeenconcentraties en een verhoogd risico op osteoporose. Als er een klinische verdenking bestaat voor symptomatische hyperprolactinemie, dient hiervoor relevant laboratoriumonderzoek uitgevoerd te worden en dient het stopzetten van de behandeling met tetrabenazine te worden overwogen.

Binding aan melanine bevattende weefsels
Omdat tetrabenazine of haar metabolieten zich binden aan melanine bevattende weefsels, zou tetrabenazine zich na verloop van tijd kunnen ophopen in deze weefsels. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat tetrabenazine toxische effecten veroorzaakt in deze weefsels na langdurig gebruik. De klinische betekenis van de binding van tetrabenazines aan melanine bevattende weefsels is onbekend.
Alhoewel er geen specifieke aanbevelingen zijn voor periodieke oogheelkundige controle, dienen voorschrijvers van tetrabenazine rekening te houden met de mogelijkheid van oogheelkundige effecten na langdurige blootstelling.

Medicijn-ziekte interacties
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetrabenazine Walter Ritter mag niet gelijktijdig met reserpine of MAO-remmers gebruikt worden.

Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige toediening van Levodopa en Tetrabenazine Walter Ritter.

Gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva, alcohol, opioïden, bètablokkers, antihypertensiva, hypnotica en antipsychotica dient te worden afgeraden.

Er werden geen *in vivo*-interactiestudies met tetrabenazine uitgevoerd en de enzymen betrokken bij het metabolisme zijn deels onbekend. *In vitro*-studies geven aan dat tetrabenazine een CYP2D6-remmer zou kunnen zijn en daardoor verhoogde plasmaspiegels van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 zou veroorzaken.

In vitro en in vivo studies geven aan dat de tetrabenazine metabolieten α-DTBZ en β-DTBZ substraten zijn voor het CYP2D6 enzym. CYP2D6-remmers (bijv. fluoxetine, paroxetine, terbinafine, moclobemide en kinidine) kunnen tot verhoogde plasmaconcentraties van α-DTBZ en β-DTBZ leiden. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze geneesmiddelen samen met Tetrabenazine Walter Ritter worden gebruikt. Het kan noodzakelijk zijn de dosering van tetrabenazine te verlagen.

Tetrabenazine moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die erom bekend staan de QTc-tijd te verlengen inclusief antipsychotica (bijv. chloorpromazine, thioridazine), antibiotica (bijv. gatifloxacine, moxifloxacine) en Klasse IA en III antiaritmica (bijv. kinidine, procaïnamide, amiodaron, sotalol).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op zwangerschap, embryo foetale ontwikkeling, bevalling of ontwikkeling van het kind na de bevalling (zie paragraaf 5.3). Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tetrabenazine bij zwangere vrouwen en het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Tetrabenazine Walter Ritter dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij geen andere behandeling beschikbaar is.

Borstvoeding
Tetrabenazine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie paragraaf 4.3). Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met tetrabenazine.

Vruchtbaarheid
In dierstudies met tetrabenazine werden geen effecten waargenomen op zwangerschap of op in utero overleving. De cyclusduur bij vrouwtjesdieren was verlengd en een uitstel van de vruchtbaarheid werd waargenomen (zie paragraaf 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Tetrabenazine Walter Ritter slaperigheid kan veroorzaken en daardoor het uitvoeren van hun vaardigheden kan beïnvloeden (rijvaardigheid, vermogen om machines te bedienen, enz.). De mate waarin dit gebeurt, is afhankelijk van de dosering en de individuele gevoeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)

Psychische stoornissen
Zeer vaak: depressie
Vaak: angst, slapeloosheid, verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: slaperigheid (bij hogere doseringen), Parkinsonachtig syndroom (bij hogere doseringen)
Soms: veranderd bewustzijn
Zelden: Maligne Neurolepticasyndroom (zie paragraaf 4.4)

Bloedvataandoeningen
Vaak: hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: dysfagie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Soms: ernstige extrapiramidale symptomen met inbegrip van musculaire rigiditeit, autonome disfunctie
Zeer zelden: beschadiging van de skeletspieren

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: hypothermie

Voor de volgende bijwerkingen kan de frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald:

Psychische stoornissen: desoriëntatie, zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen: ataxie, acathisie, dystonie, duizeligheid, geheugenverlies
Hartaandoeningen: bradycardie
Bloedvataandoeningen: orthostatische hypotensie
Maag-darmaandoeningen: pijn in het epigastrium, droge mond

Melden van mogelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen van overdosering kunnen slaperigheid, zweten, hypotensie en hypothermie omvatten. De behandeling dient symptomatisch te gebeuren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX06

De centrale effecten van Tetrabenazine Walter Ritter vertonen een sterke gelijkenis met die van reserpine, maar Tetrabenazine Walter Ritter vertoont een geringere perifere werking en heeft een kortere werkingsduur.

Dieronderzoek heeft aangetoond dat tetrabenazine het metabolisme van biogene amines verstoort, bijvoorbeeld dat van serotonine en noradrenaline, en dat deze werking zich beperkt tot de hersenen. Er wordt verondersteld dat dit effect van tetrabenazine op de amines in de hersenen de klinische effecten in de hersenen verklaart.
Tetrabenazine remt de heropname van monoamines in de eindblaasjes van de presynaptische neuronen in het centraal zenuwstelsel. Dit resulteert in een depletie van monoamines, waaronder dopamine. Dopaminedepletie leidt tot hypokinese waardoor de chorea in de ziekte van Huntington wordt gedempt.
Tetrabenazine remt de heropname van monoamines in de synaptische eindblaasjes door een reversibele en kortdurende binding aan de vesiculaire monoamine transporter (VMAT). VMAT2 transporteert monoamines, vooral in de perifere en centrale neuronen, terwijl VMAT1 het transport in de chromaffine weefsels reguleert. Tetrabenazine bezit een hogere affiniteit voor VMAT2 dan voor VMAT1. Bijgevolg heeft tetrabenazine een kort, nauwelijks perifeer effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/distributie
Tetrabenazine wordt snel en volledig opgenomen na orale toediening. De absorptie wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel.

Klinische studies hebben uitgewezen dat een enkele dosis tetrabenazine in hoge mate (≥75%) in het lichaam wordt opgenomen uit het maagdarmkanaal.

Plasma concentraties van tetrabenazine dalen snel, met een halfwaardetijd van 1,9 uur.

Biotransformatie
Tetrabenazine bezit een lage en onregelmatige biologische beschikbaarheid (4,9% tot 6%). Het wordt

klaarblijkelijk op grote schaal gemetaboliseerd door het first-pass metabolisme. De belangrijkste metabolieten, alpha-dihydrotetrabenazine (α-HTBZ) en β-dihydrotetrabenazine (β-HTBZ), worden gevormd door reductie.
De belangrijkste metabolieten, alpha-dihydrotetrabenazine (α-HTBZ) en β-dihydrotetrabenazine (β-HTBZ), worden voornamelijk gemetaboliseerd door het lever enzym cytochroom P450 2D6 (CYP2D6). CYP2D6-remmers kunnen de plasmaconcentraties van deze metabolieten verhogen.

Uitscheiding
Tetrabenazine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gemetaboliseerde vorm in de urine (slechts 2,1% van het ingenomen tetrabenazine wordt onveranderd uitgescheiden via de urine).

Lineariteit/niet lineariteit
Na toediening van enkele doseringen van 12,5 tot 50 mg tetrabenazine zijn de maximum plasma concentraties en de oppervlaktes onder de curve proportioneel verhoogd in relatie tot de dosering, wat duidt op een lineaire kinetiek.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar toxiciteit bij herhaalde doseringen, hielden de waargenomen effecten bij orale toediening van tetrabenazine verband met de depletie van centraal opgeslagen monoamines. Vaak voorkomende symptomen waren hypoactiviteit, lethargie, strabismus of gesloten ogen. Primaire farmacologische effecten zoals sedatie werden gemeld en worden verondersteld dosisbeperkend te zijn.

Het genotoxisch potentieel van tetrabenazine werd bestudeerd door middel van een reeks conventionele onderzoeken. Tetrabenazine was *in vitro* negatief voor puntmutaties en positief voor chromosomale afwijkingen bij ovariumcellen van de Chinese hamster, maar dan enkel bij cytotoxische concentraties. Tetrabenazine was niet genotoxisch in een *in vivo*-onderzoek naar chromosomale afwijkingen; carcinogeniteitsstudies werden echter niet uitgevoerd.

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij systemische blootstellingen die lager waren dan de klinisch waargenomen waarden werd er geen effect waargenomen op zwangerschap of op in utero overleving bij ratten. De oestrale cyclusduur was verlengd en een uitstel van de vruchtbaarheid werd waargenomen bij vrouwtjesratten. De reproductie van mannetjesratten bleef onveranderd.

Er werden geen embryotoxische of teratogene effecten waargenomen bij gebruik van tetrabenazine bij konijnen; de waargenomen systemische blootstelling lag echter lager dan de klinisch waargenomen blootstelling. De potentiële embryotoxische en teratogene effecten werden eveneens onvoldoende bestudeerd bij de rat. Bij een peri-/postnataal onderzoek bij de rat werd een verhoogde neonatale mortaliteit waargenomen, waarvan de oorzaak niet bekend is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Talk
IJzeroxide geel E172
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de container in het karton waarin die verpakt zit ter bescherming tegen licht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, ronde tablettencontainer van hoge densiteit polyethyleen (HDPE) met een verzegelde, polypropyleen (PP) schroefdop met droogmiddel die 112 tabletten bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE376555

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31.08.2010
Datum van laatste hernieuwing: 08.02.2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2025