



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 June 2015
EMA/517086/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: tetrabenazine

Procedure no.: PSUSA/00002911/201410



Annex I

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for tetrabenazine, the scientific conclusions are as follows:

The current SmPC recommends slow upward titration of the tetrabenazine dose in order to identify a dose which is efficacious and well tolerated. The primary metabolites of tetrabenazine, α -dihydrotetrabenazine and β -dihydrotetrabenazine, are metabolised by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) as stated in section 4.5 of the current SmPC. The CYP2D6 metaboliser patient status affects the levels of exposure to the metabolites, i.e. poor CYP2D6 metabolisers will have substantially higher levels of exposure to these metabolites. Furthermore, strong inhibitors of CYP2D6 (such as paroxetine and fluoxetine) markedly increase exposure to these metabolites and thus dose reduction of tetrabenazine may be necessary when adding strong CYP2D6 inhibitors to a patient already on tetrabenazine. In order to further consolidate existing information in the SmPC and highlight to prescribers the factors which may affect dosing requirements of tetrabenazine, including consideration of CYP2D6 status where it is already known, the PRAC recommends amendment of the warning in section 4.4 regarding dose titration and regarding the potential influence of CYP2D6 metaboliser status and concomitant strong CYP2D6 inhibitors on dose and dose related adverse effects. The package leaflet is updated accordingly.

Therefore, in view of available data regarding CYP2D6 metaboliser status, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing tetrabenazine were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for tetrabenazine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance tetrabenazine is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing tetrabenazine are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II
**Amendments to the product information of the nationally authorised
medicinal products**

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.4

The warning regarding dose titration should be revised as follows (new text in **bold and underlined**):

[...]

The dose of tetrabenazine should be titrated to determine the most appropriate dose for each patient. **In vitro and in vivo studies indicate that the tetrabenazine metabolites α -HTBZ and β -HTBZ are substrates for CYP2D6 (see section 5.2). Therefore dosing requirements may be influenced by a patient's CYP2D6 metaboliser status and concomitant medications which are strong CYP2D6 inhibitors (see section 4.5).**

When first prescribed, tetrabenazine therapy should be titrated slowly over several weeks to allow the identification of a dose that both reduces chorea and is well tolerated. If the adverse effect does not resolve or decrease, consideration should be given to discontinuing tetrabenazine.

Once a stable dose has been achieved, treatment should be reassessed periodically in the context of the patient's underlying condition **and their concomitant medications (see section 4.5).**

[...]

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

- Section 2

[...]

Talk to your doctor before taking tetrabenazine:

If you know that you are a slow or intermediate metaboliser of an enzyme called CYP2D6, because a different dose may be applicable for you

[...]

Annex III
Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	June 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	8 August 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	7 October 2015

Приложение I

**Научни заключения и основания на CMDh за промяна на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тетрабеназин, научните заключения са, както следва:

Настоящата кратка характеристика на продукта (КХП) препоръчва бавно възходящо титриране на дозата на тетрабеназин с цел определяне на доза, която е ефикасна и добре поносива. Основните метаболити на тетрабеназин, α -дихидротетрабеназин и β -дихидротетрабеназин, се метаболизират чрез цитохром P450 2D6 (CYP2D6), както е посочено в точка 4.5 от настоящата КХП. Статусът на пациента като силен или слаб CYP2D6 метаболитор засяга нивата на експозиция на метаболитите, т.е. слабите CYP2D6 метаболитори ще имат значително по-високи нива на експозиция на тези метаболити. Освен това мощни инхибитори на CYP2D6 (като пароксетин и флуоксетин) значително повишават експозицията на тези метаболити и поради това може да е необходимо намаление на дозата на тетрабеназин при добавяне на мощни CYP2D6 инхибитори при пациент, който вече получава тетрабеназин. С цел по-нататъшно консолидиране на съществуващата информация в КХП и подчертаване на факторите, които могат да засегнат изискванията за дозиране на тетрабеназин пред предписващите лекари, включително вземане под внимание на статуса по отношение на CYP2D6, когато вече е известен, PRAC препоръчва промяна на предупреждението в точка 4.4 относно титрирането на дозата и относно потенциалното влияние на статуса на силен или слаб CYP2D6 метаболитор и съпътстващи мощни CYP2D6 инхибитори върху дозата и свързаните с дозата нежелани реакции. Листовката е съответно актуализирана.

Ето защо, предвид наличните данни относно статуса на силен или слаб CYP2D6 метаболитор, PRAC реши, че промените в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи тетрабеназин, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения, направени от PRAC.

Основания за препоръчване на промяна в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за тетрабеназин, CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество тетрабеназин, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh стигна до заключението, че разрешенията за употреба на продуктите, включени в обхвата на тази единна оценка на ПАДБ, трябва да се променят. Тъй като към момента и други лекарствени продукти, съдържащи тетрабеназин са разрешени за употреба в ЕС или подлежат на разрешаване за употреба в ЕС в бъдеще, CMDh препоръчва съответните промени в тези разрешения за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствени продукти
разрешени по национална процедура**

Измененията, които трябва да се включат в съответните точки на кратките характеристики на продуктите

- Точка 4.4

Предупреждението за дозово титриране трябва да бъде редактирано, както следва (нов текст с **удебелени и подчертани букви**):

[...]

Дозата на тетрабеназин трябва да бъде титрирана, за да се определи най-подходящата доза за всеки пациент. **Проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че метаболитите на тетрабеназин α -HTBZ и β -HTBZ са субстрати за CYP2D6 (вж. точка 5.2). Следователно изискванията за дозиране могат да бъдат повлияни от статуса на пациента като силен или слаб CYP2D6 метаболитизатор и съпътстващи лекарства, които са мощни CYP2D6 инхибитори (вж. точка 4.5).**

Когато е предписано за първи път, лечението с тетрабеназин трябва да се титрира бавно в продължение на няколко седмици, за да може да се открие доза, която едновременно намалява хореята и се понася добре. Ако нежеланата реакция не изчезва или не намалява, трябва да се обмисли прекратяване на тетрабеназин.

След достигане на стабилна доза лечението трябва да се преоценява периодично във връзка с основното заболяване на пациента **и неговите съпътстващи лекарства (вж. точка 4.5).**

[...]

Промените трябва да се включат в съответните точки на листовката

- Точка 2

[...]

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете тетрабеназин:

ако знаете, че сте бавен или междинен метаболитизатор на ензима, наречен CYP2D6, защото за Вас може да е приложима различна доза

[...]

Приложение III
График за прилагане на решението

График за прилагане на решението

Вземане на решение от CMDh:	юни 2015 г. на среща на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	8 август 2015 г.
Прилагане на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	7 октомври 2015 г.

Příloha I
Vědecké závěry CMDh a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu farmakovigilančního výboru PRAC, týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro tetrabenazin, byly přijaty následující vědecké závěry:

Současný Souhrn údajů o přípravku (SmPC) doporučuje pomalou titraci dávky tetrabenazinu, což umožní nastavení takové dávky, která bude účinná a zároveň bude i dobře tolerována. Jak je uvedeno v bodu 4.5 SmPC, primární metabolity tetrabenazinu, α - dihydrotetrabenazin a β - dihydrotetrabenazin, jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 2D6 (CYP2D6).

Typ pacienta, pokud jde o metabolismus CYP2D6, ovlivňuje úroveň expozice těmto metabolitům, tj. u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6, bude výrazně vyšší úroveň expozice těmto metabolitům. Podávání silných inhibitorů CYP2D6 (například paroxetinu a fluoxetinu) dále výrazně zvyšuje expozici těmto metabolitům. U pacientů, kteří užívají tetrabenazin a zároveň má u nich být zahájena léčba silným inhibitorem CYP2D6, může být nezbytné snížit dávku tetrabenazinu. Za účelem konsolidace stávajících informací obsažených v SmPC a zdůraznění faktorů, které mohou ovlivnit dávkování tetrabenazinu, včetně zvážení typu metabolismu CYP2D6, pokud je znám, předepisujícím lékařům, doporučuje výbor PRAC doplnit do bodu 4.4 varování týkající se titrace dávky a možného vlivu typu metabolismu CYP2D6 a současného užívání silných inhibitorů CYP2D6 na dávkování a na nežádoucí účinky související s dávkou. Příbalová informace se aktualizuje příslušným způsobem.

S ohledem na dostupná data týkající se typu metabolismu CYP2D6 rozhodl výbor PRAC, aby byly provedeny změny informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících tetrabenazin.

Výbor CMDh souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení ke změně registrace

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tetrabenazinu zastává výbor CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku tetrabenazin je příznivý pod podmínkou, že v textech doprovázejících léčivé přípravky budou provedeny navržené změny.

Výbor CMDh dospěl k závěru, že je nezbytná změna registrace přípravků, hodnocených v rámci tohoto jednotného hodnocení PSUR. Výbor CMDh doporučuje provedení změny registrace u všech přípravků obsahujících tetrabenazin, které jsou již registrovány, případně jsou nebo budou předmětem registračního řízení v EU.

Příloha II

**Dodatky k informacím o přípravku u národně registrovaných léčivých
přípravků**

Dodatky, které mají být zahrnuty v příslušných bodech Souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.4

Informace týkající se titrace dávky mají být revidovány následovně (nový text je **tučně a podtržený**):

[...]

K určení vhodné dávky u každého pacienta má být dávka tetrabenazinu titrována. **Studie *in vitro* a *in vivo* naznačují, že metabolity tetrabenazinu, α -HTBZ a β -HTBZ, jsou substráty pro CYP2D6 (viz bod 5.2). Vhodná dávka pro pacienta může být tedy ovlivněna typem metabolismu CYP2D6 a užíváním dalších přípravků, které jsou silnými inhibitory CYP2D6 (viz bod 4.5).**

Pokud se předepisuje poprvé, má být léčba tetrabenazinem titrována pomalu v průběhu několika týdnů, což umožní nastavení takové dávky, která jednak zmírní choreu a zároveň bude i dobře tolerována. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají nebo se nezmírní, je třeba zvážit ukončení léčby tetrabenazinem.

Jakmile je dosaženo stabilní dávky, má se léčba s ohledem na základní onemocnění **a s ohledem na užívání dalších přípravků (viz bod 4.5)** pravidelně přehodnocovat.

[...]

Dodatky, které mají být zahrnuty v příslušných bodech příbalové informace

- Bod 2

[...]

Před užitím tetrabenazinu se poraďte se svým lékařem:

Jestliže je Vám známo, že patříte mezi pomalé nebo středně rychlé metabolizátory enzymu zvaného CYP2D6, protože by pro Vás mohly být vhodné jiné dávky.

[...]

Příloha III
Harmonogram implementace této dohody

Harmonogram implementace této dohody

Přijetí dohody CMDh:	CMDh setkání červen 2015
Předložení překladů příloh k dohodě národním kompetentním úřadům:	8. srpen 2015
Implementace dohody členskými státy (předložení změny registrace držitelem rozhodnutí o registraci):	7. říjen 2015

Bilag I

**CMDh´s videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af
betingelserne for markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

På baggrund af PRAC's vurderingsrapport om de periodiske opdaterede sikkerhedsrapporter (PSUR) er de videnskabelige konklusioner følgende:

Det nuværende SmPC anbefaler langsom opadgående dosistitrering af tetrabenazin for at identificere en effektiv og veltolereret dosis. Tetrabenazins primære metabolitter, α - dihydrotetrabenazin og β - dihydrotetrabenazin, metaboliseres af cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) som angivet i pkt. 4.5 i det nuværende SmPC. Patientens CYP2D6 metaboliseringsstatus påvirker eksponeringsniveauet for metabolitterne, hvilket betyder, at dårlige CYP2D6 omsættere har betydeligt højere eksponeringsniveau af disse metabolitter. Desuden øger stærke inhibitorer af CYP2D6 (så som paroxetin og fluoxetin) markant eksponeringen af disse metabolitter, og derfor kan dosisreduktion af tetrabenazin være påkrævet ved tilføjelse af stærke CYP2D6 inhibitorer til en patient, der allerede får tetrabenazin. For yderligere at konsolidere de eksisterende oplysninger i produktresuméet og for overfor de ordinerende læger at fremhæve de faktorer, der kan påvirke doseringskravet for tetrabenazin, herunder overvejelse af CYP2D6-status, hvor det allerede er kendt, anbefaler PRAC en ændring af advarslen i pkt. 4.4 vedrørende dosis titrering og den potentielle indflydelse af CYP2D6 metaboliseringsstatus og samtidig behandling med stærke CYP2D6 inhibitorer på doseringen og dosisrelaterede bivirkninger. Indlægssedlen opdateres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af de tilgængelige data vedrørende CYP2D6 metaboliseringsstatus mente PRAC, at ændringerne til produktinformationen for produkter indeholdende tetrabenazin var berettigede.

CMDh er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tetrabenazin er CMDh af den opfattelse, at benefit-risk-forholdet for lægemidler indeholdende det aktive stof tetrabenazin er gunstige, når de er underlagt de foreslåede ændringer i produktinformationen.

CMDh når frem til den holdning, at markedsføringstilladelserne for produkter omfattet af denne enkelte PSUR vurdering skal ændres. I det omfang yderligere lægemidler indeholdende tetrabenazin i øjeblikket er godkendt i EU eller er omfattet af fremtidige procedurer i EU anbefaler CMDh, at sådanne markedsføringstilladelser ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante afsnit af produktresuméet

- Punkt 4.4

Advarslen vedrørende dosistitrering skal revideres som følger (ny tekst anført i **fed og understreget**):

[...]

Tetrabenazindosis skal titreres for at bestemme den mest optimale dosis for hver patient. **In vitro- og in vivo-studier indikerer, at tetrabenazin metabolitterne α -HTBZ og β -HTBZ er substrater for CYP2D6 (se pkt. 5.2). Dosis behovet kan derfor være påvirket af patientens CYP2D6 metaboliseringsstatus og samtidig brug af stærke CYP2D6 inhibitorer (se pkt. 4.5).**

Efter ordination skal tetrabenazinbehandlingen titreres langsomt over flere uger for at bestemme den dosis, der både reducerer hyperkinesier og som er veltolereret. Hvis bivirkningerne ikke forsvinder eller reduceres, bør det overvejes at afbryde behandlingen med tetrabenazin.

Når en stabil dosering er opnået, bør behandlingen revurderes jævnligt på baggrund af patientens tilgrundliggende sygdom **og anden samtidig medicin (se pkt. 4.5).**

[...]

Ændringer, der skal indføres i de relevante afsnit af indlægssedlen

- Punkt 2

[...]

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager tetrabenazin:

Hvis du ved at du er en langsom eller intermediær (mellem langsom og normal) omsætter af et enzym kaldet CYP2D6, da din dosis måske skal ændres

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne beslutning

Tidsplan for implementering af aftalen

Vedtagelse af CMDh´s aftale:	CMDh mødet i juni 2015
Fremsendelse af oversættelser af bilagene til aftalen til de nationale kompetente myndigheder	8. august 2015
Medlemsstaternes implementering af aftalen (markedsføringstilladelsesindehaverens indsendelse af variation)	7. oktober 2015

Annex I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen der CMDh und Gründe für die Änderungen der Zulassungsbedingungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC Evaluierungsberichts zu den PSURs für Tetrabenazin haben sich folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen ergeben:

Die aktuelle Fachinformation empfiehlt eine langsame Auftitration der Tetrabenazin-Dosis bis zu einer Dosis, die wirksam und gut verträglich ist. Die primären Metabolite von Tetrabenazin, α - und β -dihydrotetrabenazine, werden, wie in Abschnitt 4.5 der aktuellen Fachinformation angegeben, von Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert. Der CYP2D6 Metabolisierer-Status des Patienten wirkt sich auf die Exposition gegenüber diesen Metaboliten aus, d.h. bei schlechten CYP2D6 Metabolisierern wird die Exposition gegenüber diesen Metaboliten deutlich höher sein. Außerdem führen starke Inhibitoren von CYP2D6 (wie z. Bsp. Paroxetin und Fluoxetin) zu deutlich erhöhter Exposition gegenüber diesen Metaboliten. Somit kann eine Dosisreduktion von Tetrabenazin erforderlich sein, wenn bereits mit Tetrabenazin behandelte Patienten zusätzlich starke CYP2D6-Inhibitoren erhalten. Daher empfiehlt der PRAC eine Änderung der Warnung in Abschnitt 4.4 in Bezug auf die Dosistitration, den möglichen Einfluss des CYP2D6 Metabolisierer-Status sowie den Einfluss einer gleichzeitigen Gabe von starken CYP2D6-Inhibitoren auf die Dosis und die dosisabhängigen Nebenwirkungen, um so die in der Fachinformation vorhandenen Informationen weiter zu konsolidieren und den verschreibenden Ärzten die Faktoren, die einen Einfluss auf die Dosierung von Tetrabenazin haben, zu verdeutlichen einschließlich der Berücksichtigung des CYP2D6-Status, wo er bereits bekannt ist. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Angeichts der verfügbaren Daten über den CYP2D6 Metabolisierer-Status, betrachtet der PRAC die Änderungen der Produktinformationen von Tetrabenazin-haltigen Arzneimitteln als gerechtfertigt.

Die CMDh stimmt mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC überein.

Gründe für die empfohlenen Änderungen der Zulassungsbedingungen

Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tetrabenazin, ist die CMDh der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Tetrabenazin günstig ist vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen.

Die CMDh ist zu der Einschätzung gelangt, dass die Produktzulassungen im Rahmen dieser PSUR-Bewertung geändert werden sollten. Soweit zusätzliche Tetrabenazin-haltige Arzneimittel derzeit in der EU zugelassen sind oder zukünftig in der EU zugelassen werden sollen, empfiehlt die CMDh, dass solche Zulassungen entsprechend angepasst werden.

Annex II
Änderungen der Produktinformation von national zugelassenen
Arzneimitteln

Änderungen, die in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation eingefügt werden sollen

- Abschnitt 4.4

Der Warnhinweis bezüglich der Dosistitration soll wie folgt geändert werden (neuer Text **fettgedruckt und unterstrichen**):

[...]

Die adäquate Dosierung von Tetrabenazin sollte für jeden Patienten durch Titration ermittelt werden. **Studien (in vitro und in vivo) haben gezeigt, dass die Tetrabenazin-Metaboliten α -HTBZ und β -HTBZ Substrate für CYP2D6 sind (siehe Abschnitt 5.2). Die für einen Patienten erforderliche Dosis kann daher von seinem Metabolisierer-Status für CYP2D6 sowie von gleichzeitig angewendeten Arzneistoffen, die als starke CYP2D6 Inhibitoren gelten, beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).**

Bei Erstverordnung sollte die Dosis von Tetrabenazin langsam über mehrere Wochen auftitriert werden, um eine Dosis zu finden, die sowohl die Chorea-Symptome vermindert als auch gut vertragen wird. Falls Nebenwirkungen nicht abklingen oder schwächer werden, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Tetrabenazin in Erwägung gezogen werden.

Nach Erreichung einer stabilen Erhaltungsdosis, sollte die Behandlung in regelmäßigen Abständen vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Krankheit **und gleichzeitig eingenommener Medikamente (siehe Abschnitt 4.5)** überprüft werden.

[...]

Änderungen, die in den entsprechenden Abschnitten der Packungsbeilage eingefügt werden sollen

-

Abschnitt 2

[...]

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Tetrabenazin einnehmen, **wenn Sie wissen, dass Sie ein langsamer oder mittelschneller Metabolisierer eines Enzyms, das CYP2D6 genannt wird, sind. In diesem Fall, kann eine andere Dosis für Sie erforderlich sein.**

[...]

Annex III
Zeitplan für die Implementierung der Änderungen

Zeitplan für die Implementierung der Vereinbarung

Anpassung an die CMDh Vereinbarung:	CMDh Meeting, Juni 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge zur Vereinbarung an nationale zuständige Behörden:	8. August 2015
Implementierung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderungen durch den Zulassungsinhaber):	7. Oktober 2015

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα της CMDh και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC των ΕΠΠΑ για την tetrabenazine, τα επιστημονικά πορίσματα έχουν ως ακολούθως:

Η ισχύουσα ΠΧΠ συνιστά αργά αυξανόμενη τιτλοποίηση της δόσης της tetrabenazine προκειμένου να προσδιοριστεί μια δόση που θα είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή. Οι βασικοί μεταβολίτες της tetrabenazine, η α- διϋδρο-tetrabenazine και η β- διϋδρο-tetrabenazine, μεταβολίζονται από το P450 2D6 (CYP2D6) όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.5 της ισχύουσας ΠΧΠ. Η κατάσταση του μεταβολιστή CYP2D6 του ασθενούς επηρεάζει τα επίπεδα έκθεσης στους μεταβολίτες, δηλ. πτωχοί μεταβολιστές CYP2D6 θα έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα έκθεσης στους μεταβολίτες αυτούς. Επιπλέον, ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 (όπως η παροξετίνη και η φλουοξετίνη) αυξάνουν την έκθεση στους μεταβολίτες αυτούς σημαντικά και επομένως μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης της tetrabenazine όταν προστίθενται ισχυροί αναστολείς CYP2D6 σε ασθενή που είναι ήδη σε θεραπεία με tetrabenazine. Προκειμένου να συγκεντρωθεί περαιτέρω η υπάρχουσα ήδη πληροφόρηση στην ΠΧΠ και να υπογραμμισθούν για τους συνταγογράφους οι παράμετροι, που μπορεί να επηρεάσουν τις απαιτήσεις της δοσολογίας της tetrabenazine, περιλαμβανομένου του συνυπολογισμού της κατάστασης του CYP2D6 όπου είναι ήδη γνωστή, η PRAC συνιστά τροποποίηση της παραγράφου 4.4 σχετικά με την τιτλοποίηση της δόσης και σχετικά με την δυνητική επίδραση της κατάστασης του μεταβολιστή CYP2D6 και την ταυτόχρονη λήψη αναστολέων CYP2D6 και τις δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Το φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρείται αναλόγως.

Επομένως, ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την κατάσταση του μεταβολιστή CYP2D6, η PRAC θεώρησε ότι αιτιολογούνται τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν tetrabenazine.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την σύσταση τροποποίησης των όρων της(ων) Άδειας(Αδειών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την tetrabenazine, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(ων) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που περιέχει(ουν) την δραστική ουσία tetrabenazine είναι θετική υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στη θέση ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων εντός του πεδίου εφαρμογής αυτής της μοναδικής αξιολόγησης της ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που νέα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tetrabenazine είναι εγκεκριμένα στην ΕΕ ή αποτελούν αντικείμενο μελλοντικών διαδικασιών έγκρισης στην ΕΕ, η CMDh συνιστά αυτές οι άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα Ι Ι

**Τροποποιήσεις των πληροφοριών για το προϊόν των φαρμακευτικών
προϊόντων που είναι εγκεκριμένα με εθνική διαδικασία**

Τροποποιήσεις για να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Η προειδοποίηση σχετικά με την τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να τροποποιηθεί όπως ακολουθεί (το νέο κείμενο είναι σε μορφή **bold και underlined**):

[...]

Η δόση της tetrabenazine πρέπει να τιτλοποιείται για να καθορίζεται η βέλτιστη δόση για κάθε ασθενή. **Μελέτες in vitro και in vivo δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της tetrabenazine, α-HTBZ και β-HTBZ αποτελούν υποστρώματα για το CYP2D6 (βλέπε παράγραφο 5.2). Κατά συνέπεια οι δοσολογικές απαιτήσεις μπορεί να επηρεαστούν από την κατάσταση του μεταβολιστή CYP2D6 του ασθενούς και από ταυτόχρονες θεραπείες που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 (βλέπε παράγραφο 4.5).**

Όταν χορηγηθεί για πρώτη φορά, η θεραπεία με tetrabenazine πρέπει να τιτλοποιείται αργά κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων για να επιτρέψουν την ταυτοποίηση μιας δόσης που ελαττώνει τη χορεία και είναι καλά ανεκτή. Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποκατασταθεί ή δεν υποχωρήσει, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με tetrabenazine.

Όταν επιτευχθεί σταθερή δόση, η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά εντός των πλαισίων της υποκείμενης κατάστασης του ασθενούς **και τις ταυτόχρονες θεραπείες (βλέπε παράγραφο 4.5).**

[...]

Τροποποιήσεις για να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου οδηγιών χρήσης

- Παράγραφος 2

[...]

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού πάρετε tetrabenazine:

Εάν γνωρίζετε ότι είστε ένας αργός ή ενδιαμέσου ταχύτητας μεταβολιστής ενός ενζύμου που καλείται CYP2D6, διότι μπορεί για εσάς, να είναι κατάλληλη μια διαφορετική δόση

[...]

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της θέσης αυτής

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Ιούνιος 2015 συνάντηση της CMDh
Αποστολή στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας:	8 Αυγούστου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Οκτωβρίου 2015

Anexo I

Conclusiones científicas del CMDh y motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para tetrabenazina, las conclusiones científicas son las siguientes:

La Ficha Técnica (FT) o Resumen de las Características del Producto (RCP) actual recomienda un aumento lento y progresivo de la dosis de tetrabenazina para identificar la dosis eficaz y bien tolerada. Los metabolitos principales de tetrabenazina, α -dihidrotetrabenazina y β -dihidrotetrabenazina, son metabolizados por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6), como se señala en la sección 4.5 de la FT actual. El estado del metabolizador CYP2D6 del paciente afecta a los niveles de exposición a los metabolitos, es decir, los pacientes que sean metabolizadores lentos de CYP2D6 presentarán niveles sustancialmente más elevados de exposición a estos metabolitos. Además, los inhibidores potentes de CYP2D6 (como paroxetina y fluoxetina) aumentan notablemente la exposición a estos metabolitos y, por tanto, podría ser necesario reducir la dosis de tetrabenazina cuando se añaden inhibidores potentes de CYP2D6 a un paciente que está siendo tratado con tetrabenazina. Para ampliar la información proporcionada por la FT y llamar la atención de los médicos sobre los factores que podrían afectar a la dosificación de tetrabenazina, incluyendo el conocimiento del estado del metabolizador CYP2D6 del paciente, el PRAC recomienda modificar la sección 4.4 de advertencias y precauciones en relación con el ajuste de dosis y con la posible influencia del estado del metabolizador CYP2D6 y la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP2D6 sobre la dosis, así como con los efectos adversos relacionados con la dosis. El prospecto también se debe actualizar adecuadamente.

Por tanto, a la vista de los datos disponibles sobre el estado del metabolizador CYP2D6, el PRAC consideró que estaba justificado modificar la información de producto de los medicamentos que contengan tetrabenazina.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tetrabenazina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo tetrabenazina es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen tetrabenazina que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización de comercialización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II
Modificaciones de la información del producto para los medicamentos
autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Se debe revisar la advertencia sobre el ajuste de la dosis como se indica a continuación (el texto nuevo aparece en **negrita y subrayado**):

[...]

Se debe ajustar la dosis de tetrabenazina para determinar la dosis más adecuada para cada paciente.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que los metabolitos de tetrabenazina α -HTBZ y β -HTBZ son sustratos del CYP2D6 (ver sección 5.2). Por lo tanto, la dosificación puede verse afectada por el estado del metabolizador CYP2D6 del paciente y por la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes de CYP2D6 (ver sección 4.5).

Cuando se prescribe por primera vez, el tratamiento con tetrabenazina se debe ajustar lentamente durante varias semanas para permitir la identificación de la dosis que reduzca la corea y sea bien tolerada. Si la reacción adversa no desaparece o no disminuye, se debe considerar interrumpir el tratamiento con tetrabenazina.

Una vez que se ha alcanzado una dosis estable, el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en el contexto de la patología subyacente del paciente **y su medicación concomitante (ver sección 4.5).**

[...]

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

- Sección 2

[...]

Consulte a su médico antes de tomar tetrabenazina:

Si usted sabe que es metabolizador lento o intermedio de una enzima llamada CYP2D6, ya que en tal caso es posible que tenga que recibir una dosis diferente.

[...]

Anexo III
Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en junio de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	8 de agosto de 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7 de octubre de 2015

I lisa

**Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi teaduslikud järeldused ja
müügilubade tingimuste muutmise alused**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tetrabeniini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse tetrabeniini annust aeglaselt suurendada, et määrata kindlaks efektiivne ja hästi talutav annus. Tetrabeniini põhilised metaboliidid α -dihüdrotetrabeniin ja β -dihüdrotetrabeniin metaboliseeruvad tsütokroom P450 2D6 (CYP2D6) toimet, nagu kehtiva ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5 märgitud. Patsiendi CYP2D6 aktiivsus mõjutab metaboliitide kontsentratsioone, s.t CYP2D6 madala aktiivsuse korral on nende metaboliitide kontsentratsioonid oluliselt suuremad. Peale selle suurendavad CYP2D6 tugevad inhibiitorid (nagu paroksetiin ja fluoksetiin) tunduvalt nende metaboliitide kontsentratsioone ning seetõttu võib tugevate CYP2D6 inhibiitorite lisamisel patsiendi tetrabeniinravile osutada vajalikuks tetrabeniini annuse vähendamise. Ravimi omaduste kokkuvõttes sisalduva olemasoleva teabe rõhutamiseks ja ravi määrajatele tetrabeniini annustamise nõuete, sealhulgas teadaoleva CYP2D6 aktiivsuse arvessevõtmise vajaduse esiletõstmiseks soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta lõigus 4.4 sisalduvat hoiatust annuse tiitrimise kohta ja CYP2D6 aktiivsuse seisundi ja tugevate CYP2D6 inhibiitorite samaaegse kasutamise võimaliku mõju kohta annusele ja annusega seotud kõrvaltoimetele. Pakendi infolehte uuendatakse vastavalt.

Seega leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, võttes arvesse kättesaadavaid andmeid CYP2D6 ensüümi aktiivsuse seisundi kohta, et muudatuste tegemine tetrabeniini sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiomaduste riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise soovitus alused

Põhinedes tetrabeniini kohta tehtud teaduslikel järeldustel, on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet tetrabeniin sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp soovitab muuta ravimite müügilubade tingimusi selle perioodilise ohutusaruande hindamise põhjal. Kui ELis on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tetrabeniini sisaldavatele ravimitele, soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende müügilubades.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused

- Lõik 4.4

Hoiatust annuse tiitrimise kohta tuleb muuta järgmiselt (uus tekst on **rasvases kirjas ja allakriipsutatud**).

[...]

Tetrabenasiiini annust tuleb tiitrida kõige sobivama annuse kindlaksmääramiseks igale patsiendile. **In vitro ja in vivo uuringute kohaselt on tetrabenasiiini metaboliidid α -HTBZ ja β -HTBZ CYP2D6 substraadid (vt lõik 5.2). Seetõttu võivad annustamisvajadusi mõjutada patsiendi CYP2D6 aktiivsus ja samaaegselt kasutatavad ravimid, mis on tugevad CYP2D6 inhibiitorid (vt lõik 4.5).**

Algsel väljakirjutamisel tuleb tetrabenasiiinravi tiitrida aeglaselt mitme nädala jooksul, et määrata kindlaks annus, mis vähendab koread ja on samas hästi talutav. Kui kõrvaltoime ei kao ega vähene, tuleb kaaluda tetrabenasiiiniga ravi lõpetamist.

Pärast stabiilse annuse saavutamist tuleb ravi perioodiliselt uuesti hinnata, arvestades patsiendi olemasolevat seisundit **ja samaaegselt kasutatavaid ravimeid (vt lõik 4.5).**

[...]

Pakendi infolehe asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused

- Lõik 2

[...]

Enne tetrabenasiiini võtmist pidage nõu arstiga:

kui olete teadaolevalt ensüümi CYP2D6 aeglane või keskmine metaboliseerija, sest võib osutuda vajalikuks teie annust muuta.

[...]

III lisa
Selle otsuse rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek juuni 2015
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele ametiasutustele:	8. august 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (muudatuse esitamine müügiloa hoidja poolt):	7. oktoober 2015

Liite I

CMDh:n Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tetrabenatsiinia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Voimassa olevassa valmisteyhteenvedossa (SmPC) suositellaan tetrabenatsiiniannoksen hidasta nostamista tehokkaan ja hyvin siedetyn annoksen määrittämiseksi. Tetrabenatsiinin pääasialliset metaboliitit, α - dihydrotetrabenatsiini ja β -dihydrotetrabenatsiini, metaboloituvat sytokromin P450 2D6 (CYP2D6) välityksellä, kuten voimassa olevan valmisteyhteenvedon kohdassa 4.5 mainitaan. Potilaan CYP2D6-metabolointistatus vaikuttaa näiden metaboliittien altistustasoihin eli CYP2D6:n suhteen heikoilla metaboloijilla näiden metaboliittien altistustasot ovat huomattavasti suuremmat. Lisäksi voimakkaat CYP2D6:n estäjät (kuten paroksetiini ja fluoksetiini) lisäävät merkittävästi altistusta näille metaboliiteille ja siksi tetrabenatsiini-annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, jos tetrabenatsiinia saavan potilaan hoitoon lisätään voimakkaita CYP2D6:n estäjiä. PRAC suosittelee muutosta valmisteyhteenvedon varoituksia koskevaan kohtaan 4.4 jo mainittujen tietojen vahvistamiseksi ja korostaakseen lääkkeen määrääjille tetrabenatsiinin annosvaatimuksiin mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä, kuten tiedossa olevan CYP2D6-statuksen huomioiminen. Muutos koskee annoksen titraamista ja CYP2D6-metabolointistatuksen ja samanaikaisen voimakkailla CYP2D6-estäjillä tapahtuvan lääkityksen mahdollista vaikutusta annokseen ja annoksesta johtuviin haittavaikutuksiin. Pakkausselostetta on päivitetty vastaavasti.

Saatavilla olevien CYP2D6-metabolointistatusta koskevien tietojen perusteella PRAC katsoi näin ollen, että tetrabenatsiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin tehtävät muutokset olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) yhtyy PRACin tekemiin tieteellisiin päätelmiin.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tetrabenatsiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että tetrabenatsiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuista edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh katsoo, että tämän säännöllisten turvallisuuskatsausten kerta-arvioinnin piiriin kuuluvien tuotteiden myyntilupia on muutettava. Mikäli uusille tetrabenatsiinia sisältäville lääkevalmisteille myönnetään myyntilupa EU:n alueella tai niille haetaan myyntilupaa EU:n alueella, CMDh suosittelee näiden myyntilupien muuttamista vastaavalla tavalla.

Liite II

Muutokset kansallisesti hyväksyttyjen lääkevalmisteiden valmistetietoihin

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin lisättävät muutokset

- Kohta 4.4

Annoksen titraamista koskevaa varoitusta on muutettava seuraavasti (uusi teksti **lihavoitu ja alleviivattu**):

[...]

Tetrabenatsiiniannos titrataan sopivimman yksilöllisen annoksen määrittämiseksi. **In vitro- ja in vivo -tutkimukset viittaavat siihen, että tetrabenatsiinin metaboliitit α -HTBZ ja β -HTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi potilaan CYP2D6-metabolointistatus ja samanaikaiset lääkitykset voimakkailla CYP2D6:n estäjillä voivat vaikuttaa annosvaatimukseen (ks. kohta 4.5).**

Hoidon alussa annosta nostetaan hitaasti useiden viikkojen ajan, jotta löydetään annos, joka vähentää koreaa ja jota potilas sietää hyvin (ks. kohta 4.2). Jos haittavaikutus ei häviä tai vähene, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

Kun vakaa annos on saavutettu, hoitoa on arvioitava säännöllisesti potilaan perussairauden **ja samanaikaisten lääkitysten (ks. kohta 4.5)** mukaan.

[...]

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin lisättävät muutokset

- Kohta 2

[...]

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tetrabenatsiinia:

jos tiedät, että olet CYP2D6-entsyymin suhteen hidas tai keskinopea metaboloija, koska annostasi voi olla tarpeen muuttaa

[...]

Liite III
Sopimuksen toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	8. elokuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan toimittama muutoshakemus):	7. lokakuuta 2015

Annexe I

Conclusions scientifiques justifiant une demande de modification de l' Autorisation de Mise sur le Marché

Conclusions scientifiques

Le Rapport d'Évaluation des PSUR de la tétrabénazine rédigé par le PRAC a amené les conclusions suivantes :

Le RCP actuel recommande, lors de la première administration, une titration lente et progressive de la dose de tétrabénazine afin d'identifier celle qui est la plus efficace et la mieux tolérée. Les métabolites primaires de la tétrabénazine, α - dihydrotétrabénazine et β - dihydrotétrabénazine, sont métabolisés par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) tel qu'énoncé dans la section 4.5 du RCP actuel. La capacité du patient pour métaboliser le cytochrome CYP2D6 influe sur son niveau d'exposition à ces métabolites, Ainsi des patients métaboliseurs lents du CYP2D6 auront un niveau d'exposition à ces métabolites significativement plus élevé. De plus, des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (comme la paroxétine et la fluoxétine) augmentent nettement l'exposition à ces métabolites. Et une diminution de la dose de tétrabénazine peut être nécessaire lors de l'utilisation concomitante d' inhibiteurs puissants du cytochrome CYP2D6 .

Afin de renforcer davantage les informations actuelles contenues dans le RCP et souligner auprès des prescripteurs les facteurs susceptibles d'influencer sur la dose de la tétrabénazine, y compris l'examen du statut patient CYP2D6 s'il est déjà connu , le PRAC recommande de modifier l'information à la section 4.4 du RCP, concernant la titration de la dose , en ce qui concerne l'influence potentielle du statut patient vis-à-vis du CYP2D6 et de l'utilisation concomitante des inhibiteurs puissants du CYP2D6, à la fois sur la posologie et sur les effets secondaires dose dépendants.

La notice sera donc mise à jour en conséquence.

Ainsi, compte tenu des données disponibles concernant le statut de métaboliseur CYP2D6, le PRAC recommande de modifier les notices d'information des médicaments contenant de la tétrabénazine.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs de la modification de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la tétrabénazine, le CMDh est d'avis que le rapport bénéfice-risque du ou des médicaments contenant de la tétrabénazine est amélioré si la notice d'information du ou des médicaments reflète les changements proposés.

Sur la base de cette évaluation des PSUR, le CMDh estime qu'une variation doit être apportée aux Autorisations de Mise sur le Marché de ces produits.

Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la tétrabénazine sont autorisés actuellement ou feront l'objet de futures procédures d'enregistrement au sein de l'Union Européenne, le CMDh préconise de modifier en conséquence ces autorisations de commercialisation.

Annexe II
Modifications apportées aux notices d'information des médicaments
autorisés au niveau national

Modifications à inclure dans les sections appropriées du Résumé des Caractéristiques du Produit

- Section 4.4

L'avertissement concernant la titration de la dose doit être révisé selon les modalités suivantes (nouveau texte en **gras et souligné**):

[...]

La dose de tétrabénazine doit être titrée pour déterminer la dose la plus appropriée à chaque patient. **Des études in vitro et in vivo indiquent que les métabolites α -HTBZ et β -HTBZ de la tétrabénazine sont des substrats pour le cytochrome CYP2D6 (voir section 5.2). En conséquence, le dosage pourrait être influencé par le statut de métaboliseur du CYP2D6 du patient et par les médicaments concomitants qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir section 4.5).**

Lors de la première prescription, la thérapie à la tétrabénazine doit être titrée progressivement sur plusieurs semaines pour permettre d'identifier la dose qui permet à la fois de réduire la chorée et d'être bien tolérée. Si les effets indésirables ne s'arrêtent pas ou ne diminuent pas, il devra être envisagé l'arrêt de la tétrabénazine.

Une fois qu'une dose stable aura été déterminée, le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient **et de ses traitements médicamenteux concomitants (voir section 4.5).**

[...]

Modifications à inclure dans les sections appropriées de la Notice dans la boîte

- Section 2

[...]

Avant de prendre de la tétrabénazine, parlez-en à votre médecin :

si votre statut de métaboliseur lent ou intermédiaire de l'enzyme CYP2D6 est connu, il est possible que vous nécessitez une dose différente

[...]

Annexe III
Calendrier pour la mise en œuvre de cet avis

Calendrier pour la mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Juin 2015, réunion du CMDh
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes de l'accord :	8 août 2015
Mise en œuvre de l'accord par les états membres (soumission des changements par le détenteur de l'AMM):	7 octobre 2015

Dodatak I

Znanstveni zaključci CMDh-a i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za tetrabenazin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Trenutno važeći SmPC preporučuje sporu titraciju na veću dozu tetrabenazina kako bi se identificirala doza koja je djelotvorna i dobro podnošljiva. Primarni metaboliti tetrabenazina, α -dihidrotetrabenazin i β -dihidrotetrabenazin, metaboliziraju se putem citokroma P450 2D6 (CYP2D6) kako je navedeno u dijelu 4.5 trenutno važećeg SmPC-a. Bolesnikov status CYP2D6 metabolizatora utječe na razine izloženosti metabolitima, tj. slabi CYP2D6 metabolizatori imat će znatno više razine izloženosti tim metabolitima. Nadalje, snažni CYP2D6 inhibitori (kao što su paroksetin i fluoksetin) značajno povećavaju izloženost tim metabolitima i stoga može biti potrebno smanjenje doze tetrabenazina kada se dodaju snažni CYP2D6 inhibitori bolesniku koji je već na tetrabenazinu. Kako bi se dodatno konsolidirale postojeće informacije u SmPC-u i propisivačima lijekova naglasili čimbenici koji mogu utjecati na doziranje tetrabenazina, uključujući razmatranje CYP2D6 statusa gdje je on već poznat, PRAC preporučuje izmjenu upozorenja u dijelu 4.4 koji se odnosi na titraciju doze i na potencijalni utjecaj statusa CYP2D6 metabolizatora i istodobno primijenjenih snažnih CYP2D6 inhibitora na dozu te nuspojave koje su povezane s dozom. Uputa o lijeku ažurira se u skladu s tim.

Stoga, na temelju raspoloživih podataka koji se odnose na status CYP2D6 metabolizatora, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku lijekova koji sadržavaju tetrabenazin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tetrabenazin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrži/sadrže djelatnu tvar tetrabenazin povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže tetrabenazin.

Dodatak II
Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje koje se odnosi na titraciju doze treba revidirati kako slijedi (novi tekst **podebljan i podcrtan**):

[...]

Dozu tetrabenazina mora se titrirati kako bi se utvrdila najprikladnija doza za svakog bolesnika. **In vitro i in vivo ispitivanja ukazuju na to da su metaboliti tetrabenazina α -HTBZ i β -HTBZ supstrati za CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Stoga, na doziranje mogu utjecati bolesnikov status CYP2D6 metabolizatora i istodobno primijenjeni lijekovi koji su snažni CYP2D6 inhibitori (vidjeti dio 4.5).**

Kada se propisuje po prvi put, terapiju tetrabenazinom treba titrirati sporo tijekom nekoliko tjedana kako bi se omogućila identifikacija doze koja i smanjuje koreju i koja se dobro podnosi. Ako se nuspojava ne povuče ili ne oslabi, treba razmotriti prekid primjene tetrabenazina.

Jednom kada se postigne stabilna doza, liječenje treba povremeno ponovno procjenjivati u kontekstu podležećeg stanja bolesnika **i njegovih istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dio 4.5).**

[...]

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

- Dio 2

[...]

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja tetrabenazina:

ako znate da ste spor ili intermedijarni metabolizator enzima pod nazivom CYP2D6, zato jer se u Vas može primijeniti druga doza

[...]

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u lipnju 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. kolovoza 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	7. listopada 2015.

Melléklet I

**A CMDh tudományos következtetései és indokai, amelyek alapján a
forgalomba hozatali engedély módosítása javasolt**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatelemző Bizottságnak (PRAC) a tetrabenazin Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentésére (PSUR) vonatkozó értékelő jelentését, a tudományos következtetések a következők:

A jelenlegi SmPC (Alkalmazási előírás) a tetrabenazin dózisának lassú feltitrálását javasolja a hatékony és jól tolerálható dózis megállapítása érdekében. A tetrabenazin elsődleges metabolitjai, az α -dihidotetrabenazin és a β -dihidotetrabenazin, a citokróm P450 2D6 (CYP2D6) izoenzimén metabolizálódnak, ahogy az a jelenlegi SmPC 4.5 pontjában is megtalálható. A beteg CYP2D6 metabolizáló státusa befolyásolja a metabolitok expozícióját, azaz a rossz CYP2D6 metabolizálóknál lényegesen magasabb lesz ezen metabolitok expozíciója. Továbbá, az erős CYP2D6 inhibitorok (mint a paroxetin és fluoxetin) jelentősen növelik ezen metabolitok expozícióját és ezért a tetrabenazin dózisának csökkentésére lehet szükség, ha a tetrabenazint szedő beteg terápiáját erős CYP2D6 inhibitorokkal egészítik ki. Annak érdekében, hogy az SmPC-ben szereplő információkat megerősítsék és felhívják a felíró orvosok figyelmét azokra a tényezőkre, amelyek befolyásolhatják a tetrabenazin adagolását, beleértve a CYP2D6 metabolizáló státust, ahol ez ismert, a PRAC a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetés módosítását javasolja a dózis titrálásra és a CYP2D6 metabolizáló státus, valamint az erős CYP2D6 inhibitorok egyidejű adagolásának az adagolásra és a dóziszfüggő mellékhatásokra kifejtett potenciális hatására vonatkozóan. A Betegtájékoztatót is eszerint módosítják.

Ezért a CYP2D6 metabolizáló státusra vonatkozó rendelkezésre álló adatokra tekintettel a PRAC úgy ítélte meg, hogy a tetrabenazint tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazási előírásának változtatása szükséges..

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A Forgalomba hozatali engedély kifejezéseinek változtatását indokló okok

A tetrabenazinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a hatóanyagként tetrabenazint tartalmazó gyógyszerkészítmény(ek) haszon-kockázat aránya megfelel az alkalmazási előírás javasolt változásainak.

A CMDh azon az állásponton van, hogy ezen SPUR értékelés hatálya alá tartozó termékek forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. A CMDh azt javasolja, hogy az EU-ban engedélyezett, illetve a későbbiekben engedélyezésre kerülő, tetrabenazin tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyét ezek szerint módosítsák.

Melléklet II

A tagállam által engedélyezett gyógyszerkészítmény alkalmazási előírásának módosítása

Az Alkalmazási előírás (SmPC) megfelelő fejezeteiben alkalmazandó módosítások

- 4.4 pont

A dózis titrálására vonatkozó figyelmeztetést a következők szerint kell módosítani (az új szöveg félkövér és aláhúzott):

[...]

A tetrabenazin dózisát fokozatosan kell emelni, hogy minden beteg esetében meg lehessen határozni a megfelelő dózist.

Az in vitro és in vivo vizsgálatok azt mutatják, hogy a tetrabenazin metabolitjai, az α -HTBZ és a β -HTBZ a CYP2D6 szubsztrátjai (lásd 5.2 pont). Ezért a megfelelő adagolást befolyásolhatja a beteg CYP2D6 metabolizáló státusa és az erős CYP2D6 inhibitorokkal végzett egyidejű kezelés (lásd 4.5 pont).

Első rendelés esetén a tetrabenazin kezelést lassan, több hét alatt kell felépíteni, hogy meghatározhassák azt a dózist, ami csökkenti a choreát és jól tolerálható. Ha a mellékhatás nem szűnik meg, vagy csökken, mérlegelni kell a tetrabenazin kezelés leállítását.

A stabil dózis elérését követően a kezelést rendszeresen újra kell értékelni a beteg aktuális állapotának **és egyidejű gyógyszerelésének** figyelembe vételével **(lásd 4.5 pont).**

[...]

A Betegtájékoztató megfelelő fejezeteiben alkalmazandó módosítások

- 2. pont

[...]

Beszéljen kezelőorvosával a tetrabenazin szedése előtt:

Ha Ön tudja magáról, hogy az ún. CYP2D6 enzimen lassú vagy közepes metabolizáló, mivel ebben az esetben Önnek módosított adagra lehet szüksége

[...]

Melléklet III
A változások végrehajtásának menetrendje

A megállapodás végrehajtásának menetrendje

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. június CMDh értekezlet
A megegyezés függelékei fordításának továbbítása a nemzeti illetékes hatóságoknak:	2015. augusztus 8.
A megegyezés végrehajtása a Tagállamok által (a Forgalomba Hozatali Engedély változtatásainak beadása):	2015. október 7.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður CMDh og ástæður fyrir breytingum á skilmálum og skilyrðum markaðsleyfis

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir {heiti virks efnis/efna} eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Núgildandi SmPC mælir með hægri títrun upp á við af tetrabenazín skammti til þess að auðkenna skammtastærð sem hefur áhrif og þolist jafnframt vel. Grundvallar umbrotsefni tetrabenazíns, α -dihydrotetrabenazín og β -dihydrotetrabenazín eru brotin niður af sýtókróminu P450 2D6 (CYP2D6) eins og tekið er fram í kafla 4.5 í núgildandi SmPC. Staða sjúklings með tilliti til umbrotsefnisins CYP2D6 hefur áhrif á útsetningu sjúklings gagnvart umbrotsefnum, þ.e. léleg CYP2D6 umbrotsefni munu valda mun hærri útsetningu gagnvart þessum umbrotsefnum. Ennfremur, sterkir hemlar CYP2D6 (eins og paroxetín og fluoxetín) auka umtalsvert útsetningu gagnvart þessum umbrotsefnum og þess vegna getur þurft að minnka skammtastærð tetrabenazíns þegar sterkum CYP2D6 hemlum er bætt við hjá sjúklingi sem er þegar á tetrabenazíni. Til þess að sameina enn frekar þær upplýsingar sem til eru í SmPC og koma til skila til ávísenda þeim þáttum sem geta haft áhrif á skammtastærðir tetrabenazíns, þ.m.t. þegar taka þarf tillit til stöðu CYP2D6 þegar sú staða er þegar þekkt, mælir PRAC með breytingu á viðvörðun í kafla 4.4 varðandi títrun á skammti og varðandi möguleg áhrif af stöðu umbrotsefnisins CYP2D6 og samhliða stöðu sterkra CYP2D6 hemla á skammtastærðir og aukaverkanir er tengjast skammtastærðum. Uppfæra þarf fylgiseðilinn að sama skapi.

Þess vegna í ljósi tiltækra gagna um CYP2D6 og stöðu þess sem umbrotsefni, telur PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda tetrabenazín hafi verið að fullu rökstuddar.

CMDh er sammála þeim vísindalegu niðurstöðum sem PRAC byggir á.

Ástæður sem mæla með breytingu á skilmálum og skilyrðum markaðsleyfis

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tetrabenazín, hefur CMDh nefndin þá skoðun að ávinningur lyfsins umfram áhættu, þegar um er að ræða lyf sem inniheldur virka efnið tetrabenazín, sá jákvæður, verði framkvæmdar þær breytingar sem þarf á upplýsingum um lyf.

CMDh hefur samþykkt það álit að markaðsleyfi lyfsins sem fellur undir umfang þessa ákveðna staka mats skuli vera breytt. Að því marki að viðbótarlyf sem innihalda tetrabenazín og sem eru nú þegar leyfð innan ESB, eða sem falla undir framtíðar markaðsleyfi innan ESB, skuli einnig, samkvæmt ráðleggingum CMDh falla undir breytingar á markaðsleyfum í samræmi við þetta.

Viðauki II

**Breytingar á upplýsingum um vöru þegar um er að ræða lyf sem eru leyfð
innanlands**

Taka skal breytingar með í viðeigandi köflum samantektar um eiginleika lyfs

- Kafli 4.4

Viðvörðun um títrun skammts skal endurskoðuð og henni breytt á eftirfarandi hátt (nýr texti **feitletraður og undirstrikaður**):

[...]

Títtra skal skammt af tetrabenazíni til að ákvarða hvaða skammtastærð hentar hverjum sjúklingi best. **In vitro og in vivo rannsóknir gefa til kynna að tetrabenazín umbrotsefni α -HTBZ og β -HTBZ eru hvarfefni fyrir CYP2D6 (sjá kafla 5.2). Þess vegna geta nauðsynlegar skammtastærðir ákvarðast af stöðu umbrotsefnisins CYP2D6 hjá sjúklingi og samhliða inntöku lyfja sem eru sterkir CYP2D6 hemlar (sjá kafla 4.5).**

Þegar lyfinu er fyrst ávísað, skal hefja meðferð með því að títra tetrabenazín hægt í nokkrar vikur til að leyfa auðkenningu á skammtastærð sem bæði dregur úr rykkjabrett (chorea) og þolist vel. Ef aukaverkunin hverfur ekki eða minnkar, skal hafa í huga að hætta meðferð með tetrabenazíni.

Þegar stöðugri skammtastærð hefur verið náð skal endurmeta meðferð reglulega með tilliti til undirliggjandi ástands sjúklings **og samhliða lyfjatöku sjúklingsins (sjá kafla 4.5).**

[...]

Breytingar skal taka með í viðeigandi kafla í fylgiseðli.

- Kafli 2

[...]

Ræddu við lækinn fyrir töku tetrabenazíns:

Ef þú veist að þú ert með hægt niðurbrot eða hægt efnaskipti sérstaklega þegar um er að ræða ensím sem kallast CYP2D6, gætu aðrar skammtastærðir átt við um þig.

[...]

Viðauki III

Tímatafla fyrir framkvæmd þessarar stöðu

Tímatafla fyrir framkvæmd samnings

Gildistaka CMDh samnings:	Júní 2015 CMDh fundur
Dreifing til Lyfjastofnana viðkomandi landa á þýðingum á viðaukum samningsins:	8. ágúst 2015
Framfylgni samningsins af aðildarríkjum (innsending breytingar af hálfu markaðsleyfishafa):	7. október 2015

Allegato I

**Valutazione scientifica CMDh e rationale per variazione delle condizioni
delle autorizzazioni al commercio**

Valutazione scientifica

Considerato il report di valutazione del PRAC in relazione agli PSURs di tetrabenazina, si riportano le seguenti conclusioni scientifiche:

L'attuale Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) raccomanda un graduale aumento del dosaggio di tetrabenazina al fine di identificare una dose che sia efficace e ben tollerata. I metaboliti primari di tetrabenazina, α - dihydrotetrabenazine and β - dihydrotetrabenazine, sono metabolizzati dal citocromo P450 2D6 (CYP2D6) come indicato nel paragrafo 4.5 dell'attuale RCP. Pazienti con funzionalità alterata del CYP2D6 manifestano differenti livelli di esposizione ai metaboliti, i.e. ridotta funzionalità del CYP2D6 porterà ad alti livelli di esposizione di questi metaboliti. Inoltre, forti inibitori del CYP2D6 (come paroxetina e fluoxetina) aumentano significativamente il livello di esposizione a questi metaboliti e quindi una riduzione della dose di tetrabenazina può essere necessaria quando si introducono tali forti inibitori del CYP2D6 a un paziente già in trattamento con tetrabenazina. Al fine di consolidare le informazioni già presenti in RCP e sottolineare ai medici i fattori che possono influenzare il dosaggio di tetrabenazina, incluse le considerazioni per il CYP2D6 già note, il PRAC raccomanda un aggiornamento delle avvertenze presenti al paragrafo 4.4 in riferimento all'aumento della dose e alla potenziale influenza di una funzionalità alterata del CYP2D6 e concomitante utilizzo di forti inibitori del CYP2D6 sulla dose e sulle reazioni avverse collegate alla dose. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Quindi, in relazione ai dati disponibili per la funzionalità alterata del CYP2D6, il PRAC ha considerato necessarie le modifiche alle informazioni di prodotto per i medicinali contenenti tetrabenazina.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Razionale per variazione delle condizioni delle autorizzazioni al commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche per tetrabenazina il CMDh è dell'opinione che il rapporto beneficio-rischio dei prodotti medicinali contenenti tetrabenazina è favorevole e oggetto delle modifiche proposte alle informazioni di prodotto.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni al commercio considerato lo scopo della valutazione unica dello PSUR devono essere modificate. Considerato che altri prodotti medicinali contenenti tetrabenazina sono attualmente autorizzati nell'UE o sono oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio siano modificate di conseguenza.

Allegato II

Emendamenti alle informazioni di prodotto per prodotti autorizzati a livello nazionale

Emendamenti per il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Testo nuovo in **grassetto e sottolineato**.

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze riguardanti l'aumento della dose devono essere modificate come di seguito (nuovo testo in **grassetto e sottolineato**):

[...]

La dose di tetrabenazina deve essere titolata per individuare per ciascun paziente la dose più adatta. **Gli studi condotti in vitro e in vivo indicano che i metaboliti di tetrabenazina α -HTBZ e β -HTBZ sono substrati per CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). Quindi, adeguamenti della dose possono essere influenzati in pazienti con una funzionalità alterata del CYP2D6 o da farmaci concomitanti con una forte azione inibitrice per CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5).**

Alla prima prescrizione la terapia con tetrabenazina deve essere aumentata lentamente nel giro di svariate settimane in modo da identificare il dosaggio meglio tollerato e in grado di ridurre la corea. Se l'effetto avverso non si risolve né si riduce, si dovrebbe prendere in considerazione l'interruzione di tetrabenazina.

Una volta stabilito un dosaggio, il trattamento deve essere rivalutato periodicamente considerando le condizioni generali del paziente **e il trattamento con farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.5).**

[...]

Emendamenti per il Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

[...]

Avverta il medico prima di prendere tetrabenazina:

Se sa di avere un'attività ridotta o intermedia di un enzima chiamato CYP2D6 perché il medico potrebbe prescrivere una dose differente.

[...]

Allegato III
Tempistica di implementazione

Tempistica di implementazione dell'accordo

Adozione dell'accordo CMDh:	Meeting CMDh del mese di Giugno
Inoltro alle autorità nazionali competenti delle traduzioni degli allegati dell'accordo:	8 Agosto 2015
Implementazione dell'accordo da parte degli stati membri (invio della variazione da parte dei titolari alle autorizzazioni al commercio):	7 Ottobre 2015

I priedas

CMD(h) mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Toliau pateikiamos mokslinės išvados, parengtos remiantis Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atliktu tetrabenazino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo protokolu.

Šiuo metu galiojanti PCS rekomenduoja lėtai didinti tetrabenazino dozę, kad būtų galima parinkti veiksmingą ir gerai toleruojamą dozę. Galiojančios PCS 4.5 skyriuje nurodoma, kad pagrindinius tetrabenazino metabolitus (α -dihidrotetrabenaziną ir β -dihidrotetrabenaziną) metabolizuoja citochromas P450 2D6 (CYP2D6). Šių metabolitų ekspozicija priklauso nuo individualios CYP2D6 metabolizmo būklės, t.y. ekspozicija būna gerokai didesnė tiems pacientams, kurių organizme CYP2D6 metabolizmas yra silpnas. Be to, šių metabolitų ekspoziciją gerokai padidina medžiagos, kurios stipriai slopina CYP2D6 (pvz., paroksetinas ir fluoksetinas). Dėl to tetrabenazinu gydomiems pacientams pradėjus papildomai vartoti stiprių CYP2D6 inhibitorių, gali reikėti sumažinti tetrabenazino dozę. Norėdamas labiau suvienodinti PCS pateikiamą informaciją ir atkreipti vaistinius preparatus išrašančių gydytojų dėmesį į veiksnius, dėl kurių gali tekti keisti tetrabenazino dozavimą (įskaitant atsižvelgimą į CYP2D6 metabolizmo būklę, jeigu ji žinoma), PRAC rekomenduoja papildyti PCS 4.4 skyriuje pateikiamus įspėjimus apie laipsnišką dozės didinimą, taip pat apie galimą CYP2D6 metabolizmo būklės ir stiprių CYP2D6 inhibitorių vartojimo įtaką dozavimui ir su doze susijusiam nepageidaujamam poveikiui. Atitinkamai reikia papildyti ir pakuotės lapelį.

Dėl to, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie CYP2D6 metabolizmo būklę, PRAC mano, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tetrabenazino, informaciją.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė [CMD(h)] sutinka su PRAC mokslinėmis išvadomis.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl tetrabenazino CMD(h) mano, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos tetrabenazino, naudos ir rizikos santykis yra palankus, bet turi būti padaryti pasiūlyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) pasiekė sutarimą, kad vaistinių preparatų, kurių PASP dabar buvo įvertinti kartu, registracijos pažymėjimo sąlygos turi būti pakeistos. CMD(h) rekomenduoja atitinkamai papildyti ir visų kitų ES registruotų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tetrabenazino, registracijos pažymėjimo sąlygas, bei įtraukti atitinkamą informaciją būsimų registracijos pažymėjimo suteikimo procedūrų ES metu.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.4 skyrius

Reikia pakoreguoti įspėjimą dėl laipsniško dozės didinimo ir įrašyti kaip nurodyta toliau (naujas tekstas **paryškintas ir pabrauktas**):

[...]

Tetrabenazino dozę reikia didinti palaipsniui, kad būtų galima parinkti tinkamiausią kiekvienam pacientui. „**Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, tetrabenazino metabolitai α -HTBZ ir β -HTBZ yra CYP2D6 substratai (žr. 5.2 skyrių). Dėl to reikiama dozavimą gali įtakoti paciento CYP2D6 metabolizmo būklė ir kartu vartojami vaistai, kurie yra stiprūs CYP2D6 inhibitoriai (žr. 4.5 skyrių).**

Pirmą kartą pradėto vartoti tetrabenazino dozę reikia lėtai kelias savaites didinti, kol bus nustatyta dozė, kuri palengvina chorėją ir yra gerai toleruojama. Jeigu nepageidaujamas poveikis nepraeina ar nesusilpnėja, reikia apsvarstyti poreikį nutraukti tetrabenazino vartojimą.

Pasiekus stabilią dozę, reikia periodiškai vertinti gydymo taktiką atsižvelgiant į pagrindinę paciento ligą **ir kartu vartojamus vaistinius preparatus (žr. 4.5 skyrių).**

[...]

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

- 2 skyrius

[...]

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti tetrabenaziną:

jeigu Jūs žinote, kad nuo CYP2D6 vadinamo fermento priklausomas metabolizmas Jūsų organizme yra lėtas arba vidutinis, kadangi tokiu atveju Jums gali reikėti kitokios šio vaisto dozės;

[...]

III priedas
Šios nuomonės įgyvendinimo tvarkaraštis

Pritarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

CMD(h) pritarimo priėmimas	2015 m. birželio mėn. CMD(h) posėdis
Pritarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. rugpjūčio 8 d.
Pritarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2015 m. spalio 7 d.

I pielikums

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas (CMDh) zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tetrabenazīnu periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Lai noteiktu devu, kas ir efektīva un labi panesama, pašreizējā zāļu aprakstā (ZA) iesaka lēnu augšupejošu tetrabenazīna devas titrēšanu. Galvenie tetrabenazīna metabolīti, α - dihidrotetrabenazīns un β - dihidrotetrabenazīns metabolizējas ar citohromu P450 2D6 (CYP2D6), kā norādīts pašreizējā zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā. CYP2D6 metabolizētāja pacienta statusu ietekmē iedarbības līmenis uz metabolītiem, t.i. vājam CYP2D6 metabolizētājam būs ievērojami augstāks iedarbības līmenis uz šiem metabolītiem. Turklāt, spēcīgi CYP2D6 inhibitori (piemēram, paroksetīns un fluoksetīns) ievērojami palielina iedarbību uz šiem metabolītiem, un var būt nepieciešama tetrabenazīna devas samazināšana, ja pievieno spēcīgus CYP2D6 inhibitorus jau esošai tetrabenazīna terapijai. Lai vēl vairāk nostiprinātu esošo informāciju zāļu aprakstā un izrakstītājiem uzsvērtu faktorus, kas var ietekmēt tetrabenazīna dozēšanas prasības, tostarp CYP2D6 statusa izvērtēšanu, ja tas jau ir zināms, PRAC iesaka veikt izmaiņas brīdinājumos 4.4. apakšpunktā, kas attiecas uz devas titrēšanu un CYP2D6 metabolizētāja statusa potenciālo ietekmi, un vienlaicīgu spēcīgu CYP2D6 inhibitoru devu, un ar devu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Attiecīgi tiek atjaunināta lietošanas instrukcija.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, kas attiecas uz CYP2D6 metabolizētāja statusu, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu produkta informācijā, kas satur tetrabenazīnu, ir pamatotas.

CMDh piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tetrabenazīnu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu tetrabenazīnu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina reģistrācijas nosacījumi. Tā kā pašlaik ES ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur tetrabenazīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums
Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošajos apakšpunktos

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājumu par devas titrēšanu būtu jāpārskata šādi (jaunais teksts **treknrakstā un pasvītrots**)

[...]

Lai noteiktu vispiemērotāko devu katram pacientam, tetrabenazīna deva ir jātitrē. **In vitro un in vivo pētījumi liecina, ka tetrabenazīna metabolīti α -HTBZ un β -HTBZ ir CYP2D6 substrāti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc dozēšanas prasības var ietekmēt pacienta CYP2D6 metabolizētāja statuss un vienlaikus lietotās zāles, kas ir spēcīgi CYP2D6 inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu).**

Kad pirmo reizi tiek izrakstīts tetrabenazīns, terapija vairāku nedēļu laikā jātitrē lēni, lai ļautu noteikt devu, kas gan samazina horeju, gan ir labi panesama. Ja nevēlamās blakusparādības nepazūd vai nemazinās, jāapsver tetrabenazīna lietošanas pārtraukšana.

Kad ir sasniegta stabila deva, terapija periodiski ir jāpārvērtē, ņemot vērā pacienta pamatslimības stāvokli un **viņa vienlaikus lietotās zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu).**

[...]

Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos

- 2.punkts

[...]

Konsultējieties ar savu ārstu pirms tetrabenazīna lietošanas:

Ja Jūs zināt, ka Jūs esat lēns vai vidējs enzīma CYP2D6 metabolizētājs, Jums būtu jālieto atšķirīga deva.

[...]

III pielikums
Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana:	CMDh sanāksme 2015. gada jūnijā
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana valstu kompetentajām iestādēm:	2015. gada 8.augusts
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstīs (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2015. gada 7.oktobris

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni ta' CMDh għat-termini
tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal tetrabenazine, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Is-SKP attwali jirrakkomanda titrazzjoni 'l fuq bil-mod tad-doża tat-tetrabenazine biex tidentifika doża li hi effikaċi u tollerata tajjeb. Il-metaboliti ewlenin ta' tetrabenazine, α - dihydrotetrabenazine u β - dihydrotetrabenazine, huma metabolizzati b'cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) kif hemm iddikjarat f'sezzjoni 4.5 tas-SKP attwali. L-istat tal-pazjent dwar il-metabolizzatur CYP2D6 jaffettwa l-livelli tal-espożizzjoni tal-metaboliti, p.e. metabolizzaturi CYP2D6 batuti ser ikollhom b'mod sostanzjali livelli oġġla ħafna tal-espożizzjoni għal dawn il-metaboliti. Barra minn dan, inibituri qawwija ta' CYP2D6 (bħal paroxetine u fluoxetine) iżidu notevolment l-espożizzjoni għal dawn il-metaboliti u hekk jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' tetrabenazine meta jiġu miżjuda impedituri qawwijin ta' CYP2D6 lil pazjent li diġà qed jieħu tetrabenazine. Sabiex nikkonsolidaw aktar it-tagħrif eżistenti fis-SKP u nenfasizzaw lit-tobba l-fatturi li jistgħu jolqtu il-bżonnijiet tad-dożaġġ ta' tetrabenazine, inkluż il-konsiderazzjoni tal-istat ta' CYP2D6 fejn dan hu diġà magħruf, il-PRAC tirrakkomanda l-emenda tat-twissija f'sezzjoni 4.4 dwar it-titrazzjoni tad-doża u dwar l-influwenza potenzjali tal-istat tal-metabolizzatur CYP2D6 u l-impedituri qawwija ta' CYP2D6 konkomitanti fuq id-doża u l-effetti avversi relatati mad-doża. Il-fuljett tal-pakkett hu aġġornat skont dan.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli dwar l-istat tal-metabolizzatur CYP2D6, il-PRAC tqies li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom tetrabenazine kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

I r-raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni fit-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) Għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal tetrabenazine is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih(om) is-sustanza attiva tetrabenazine huwa favorevoli għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni tiegħu li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-iskop ta' dan l-assessjament wieħed PSUR għandu jkun varjat. Sal-punt li l-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom tetrabenazine huma bħalissa awtorizzati fil-UE jew huma soġġetti għall-proċeduri futuri tal-awtorizzazzjoni fil-UE, is-CMDh jirrakkomanda li tali awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**L-emendi tal-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati
nazzjonalment.**

L-emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet relevanti fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

It-twissija rigward it-titrazzjoni tad-doża għandha terġa' tiġi riveduta kif ġej (it-test il-ġdid f' **tipa grassa u sottolinejat**):

[...]

Id-doża ta' tetrabenazine għandha tiġi ttitrata biex tiddetermina d-doża li l-aktar li tgħodd għal kull pazjent. **Studji in vitro u in vivo jindikaw li l-metaboliti ta' tetrabenazine α -HTBZ u β -HTBZ huma sottostrati għal CYP2D6 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk ir-rekwiżiti tad-dożaġġ jistgħu jkunu influwenzati mill-istat tal-metabolizatur ta' CYP2D6 tal-pazjent u l-medikazzjonijiet konkomitanti li huma impedituri qawwi ta' CYP2D6 (ara sezzjoni 4.5).**

Meta it-terapija tetrabenazine tiġi preskritta għal ewwel darba, din għandha tiġi titrata bil-mod fuq firxa ta' numru ta' ġimgħat biex tippermetti l-identifikazzjoni tad-doża li tnaqqas il-korea u hi ttolerata tajjeb. Jekk l-effett avvers ma jgħaddix jew ma jonqosx, konsiderazzjoni għandha tingħata jekk tetrabenazine għandux ikompli jingħata.

Hekk kif tintlaħaq doża stabbli, it-trattament għandu jerġa' jiġi assessjat perjodikament fil-kuntest tal-kundizzjoni sottostanti tal-pazjent **u l-medicini konkomitanti tagħhom (ara sezzjoni 4.5).**

[...]

L-emendi li għandhom jiġu nkluzi fis-sezzjonijiet relevanti tal-Fuljett tal-Pakkett

- Sezzjoni 2

[...]

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu tetrabenazine:

Jekk int taf li int timmetabolizza bil-mod jew b'mod intermedjarju l-enzima magħrufa bħala CYP2D6, għax doża differenti tista' tapplika għalik

[...]

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim CMDh:	Laqgħa tas-CMDh f'Ġunju 2015
Trasmissjoni lil Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim:	8 ta' Awwissu 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni Għat-Tqeghid fis-Suq):	7 ta' Ottubru 2015

Bijlage I

**CMDh Wetenschappelijke conclusies en rationale voor een
aanpassing van de voorwaarden van de vergunning voor het in de
handel brengen**

Wetenschappelijke conclusies

Gezien het PRAC Assessment Report van de PSUR's van tetrabenazine zijn de wetenschappelijke conclusies als volgt:

De huidige SPK raadt aan om de dosering van tetrabenazine traag te verhogen tot de dosering die efficiënt is en goed wordt verdragen. De primaire metabolieten van tetrabenazine, α -dihydrotetrabenazine en β -dihydrotetrabenazine worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 2D6 (CYP2D6), zoals wordt vermeld in rubriek 4.5 van de huidige SPK. Het CYP2D6-metabolisme van de patiënt bepaalt de mate van blootstelling aan de metabolieten. De concentraties van die metabolieten zullen dus aanzienlijk hoger zijn bij zwakke CYP2D6-metaboliseerders. Sterke CYP2D6-remmers (zoals paroxetine en fluoxetine) verhogen de blootstelling aan die metabolieten sterk. Daarom moet de dosering van tetrabenazine misschien worden verlaagd als een patiënt die al tetrabenazine inneemt, een sterke CYP2D6-remmer krijgt. Om de informatie in de huidige SPK bij te werken en de aandacht van de artsen te vestigen op factoren die invloed kunnen hebben op de dosering van tetrabenazine die de patiënt nodig heeft, waaronder de CYP2D6-status als die al bekend is, raadt het PRAC aan om de waarschuwing aan te passen in rubriek 4.4 over het verhogen van de dosering en de mogelijke invloed van de CYP2D6-status en concomitante sterke CYP2D6-remmers op de dosering en de bijwerkingen die samenhangen met de dosering. De bijsluiter met informatie voor de patiënt wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Gezien de beschikbare gegevens over de CYP2D6-status is het PRAC van oordeel dat de bijsluiter van geneesmiddelen die tetrabenazine bevatten, moet worden aangepast.

De CMDh gaat akkoord met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

Rationale voor aanpassing van de bewoordingen van de vergunning voor het in de handel brengen

Op grond van de wetenschappelijke conclusies over tetrabenazine is de CMDh de mening toegedaan dat de voorgestelde veranderingen van de bijsluiter de risico-batenverhouding van geneesmiddelen die de werkzame stof tetrabenazine bevatten, ten goede zullen komen.

De CMDh beslist daarom dat de vergunning voor het in de handel brengen van producten die in dit PSUR aan bod komen, moet worden aangepast. De EU heeft nog andere geneesmiddelen goedgekeurd die tetrabenazine bevatten of zal dergelijke geneesmiddelen in de toekomst goedkeuren. De CMDh beveelt dan ook aan om de vergunning voor het in de handel brengen van die producten dienovereenkomstig aan te passen.

Bijlage II
Aanpassing van de bijsluiter van de nationaal goedgekeurde
geneesmiddelen

Aanpassingen van de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De waarschuwing betreffende het verhogen van de dosering moet als volgt worden herschreven (nieuwe tekst in **het vet en onderlijnd**):

[...]

De dosering van tetrabenazine moet worden verhoogd tot de dosering die zich het best leent voor elke patiënt afzonderlijk. **In-vitro- en in-vivostudies hebben aangetoond dat de tetrabenazinemetabolieten α -HTBZ en β -HTBZ substraten zijn voor CYP2D6 (zie rubriek 5.2). Daarom kan de vereiste dosering afhangen van de CYP2D6-status van de patiënt en concomitante geneesmiddelen die het CYP2D6 sterk remmen (zie rubriek 4.5).**

Als een behandeling met tetrabenazine voor het eerst wordt voorgeschreven, moet de dosering traag over meerdere weken worden verhoogd om na te gaan welke dosering de chorea vermindert en goed wordt verdragen. Als de bijwerking niet verdwijnt of vermindert, moet worden overwogen om tetrabenazine stop te zetten.

Zodra een stabiele dosering is bereikt, moet de behandeling periodiek opnieuw worden geëvalueerd tegen de achtergrond van de aandoening van de patiënt en **de concomitante geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).**

[...]

Aanpassingen van de relevante rubrieken van de bijsluiter voor de patiënt

- Rubriek 2

[...]

Spreek met uw arts voor u tetrabenazine inneemt:

Als u weet dat u een traag of intermediair CYP2D6-metabolisme vertoont, omdat u dan misschien een andere dosering moet krijgen

[...]

Bijlage III
Tijdsschema voor implementatie van die positie

Tijdsschema voor implementatie van de overeenkomst

Goedkeuring door het CDMh:	CMDh-meting juni 2015
Overdracht aan de nationale bevoegde overheden van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst:	8 augustus 2015
Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indienen van de aanpassing door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 oktober 2015

Vedlegg I

CMDh vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for variasjon i vilkårene for markedsføringstillatelser

Vitenskapelige konklusjoner

Når PRAC evalueringsrapport tas i betraktning om PSUR [periodisk sikkerhetsoppdatering] for tetrabenazin, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Den nåværende preparatomtalen anbefaler nå en langsom stigende titrering av tetrabenazindosen for å identifisere en dose som er effektiv og tolereres godt. De primære metabolittene av tetrabenazin, α -dihydrotetrabenazin og β -dihydrotetrabenazin metaboliseres via cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) som nevnt i Del 4.5 av den nåværende preparatomtalen. CYP2D6 metabolisator av pasientstatus påvirker nivåene av eksponering for metabolittene, dvs. at dårlige CYP2D6-metabolisatorer har betydelig høyere nivå av eksponering for disse metabolittene. Videre vil sterke hemmere av CYP2D6 (som paroksetin og fluoksetin) markert øke eksponering for disse metabolittene, og dermed kan dosereduksjon av tetrabenazin være nødvendig ved tilsetning av sterke hemmere av CYP2D6 til en pasient som allerede er på tetrabenazin. For ytterligere å konsolidere eksisterende data i preparatomtalen og utheve de faktorene som kan påvirke doseringskravene av tetrabenazin til foreskrivere, herunder vurdering av CYP2D6-status der det allerede er kjent, anbefaler PRAC endring av advarselen i Del 4.4 vedrørende dosetitrering, og om en mulig påvirkning av CYP2D6 metabolisatorstatus og samtidig bruk av sterke hemmere av CYP2D6 på dose og doserelaterte bivirkninger. Pakningsvedlegget er tilsvarende oppdatert.

I lys av tilgjengelige data om CYP2D6 metaboliseringsstatus, anså PRAC derfor at endringer til produktinformasjon av legemidler som inneholder tetrabenazine var berettiget.

CMDh samtykker i de vitenskapelige konklusjonene som PRAC har presentert.

Grunner for anbefaling av variasjonen i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for tetrabenazin er CMDh av den oppfatning at nytte-risiko-balansen av legemidlet(ene) som inneholder virkestoffet tetrabenazin er gunstig, avhengig av forslag til endringer i produktinformasjonen.

CMDh legger til grunn at markedsføringstillatelser av produkter i omfang av denne ene PSUR-vurderingen bør varieres. I den grad at flere legemidler som inneholder tetrabenazin er nå godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at slike markedsføringstillatelser blir tilsvarende variert.

Vedlegg II
Endringer i produktinformasjon av nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i de relevante delene av preparatomtalen

- Del 4.4

Advarselen om dosetitrering bør revideres slik (ny tekst i **fet skrift og understreket**):

[...]

Dosen av tetrabenazin bør titreres for å avgjøre den best egnede dosen for hver enkelt pasient. **In vitro- og in vivo-studier indikerer at tetrabenazinmetabolittene α -HTBZ og β -HTBZ er substrater for CYP2D6 (se Del 5.2). Derfor kan doseringskravene bli påvirket av pasientens CYP2D6 metabolisatorstatus og samtidige legemidler som er sterke CYP2D6-hemmere (se Del 4.5).**

Når den først blir foreskrevet, bør tetrabenazinbehandlingen titreres langsomt over flere uker for å tillate identifisering av en dose som både reduserer chorea og er godt tolerert. Hvis bivirkningen ikke forsvinner eller reduseres, bør det vurderes å seponere tetrabenazin.

Etter en stabil dose er oppnådd, bør behandlingen revurderes med jevne mellomrom i sammenheng med pasientens underliggende tilstand **og andre samtidige legemidler (se Del 4.5).**

[...]

Endringer som skal inkluderes i de aktuelle delene av pakningsvedlegget

- Del 2

[...]

Snakk med legen din før du tar tetrabenazin:

Hvis du vet at du er en langsom eller middels metabolisator av et enzym kalt CYP2D6, fordi en annen dose kan være aktuell for deg

[...]

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette synspunktet

Tidsplan for gjennomføring av avtalen

Godkjenning av CMDh-avtalen:	Juni 2015 CMDh-møte
Overføring til nasjonale kompetente myndigheter av avtalevedleggenes oversettelser:	8 august 2015
Gjennomføring av avtalen av medlemslandene (innsending av variasjonen av markedsføringstillatelsens innehaver):	7 oktober 2015

Załącznik I

**Wnioski naukowe CMDh i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę sprawozdanie oceniające Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) dotyczące okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dla tetrabenazyny, wnioski naukowe są następujące:

Obecna Charakterystyka Produktu Leczniczego zaleca dostosowanie dawki tetrabenazyny poprzez powolne jej zwiększanie w celu określenia dawki, która jest skuteczna i dobrze tolerowana. Pierwotne metabolity tetrabenazyny, α - dihydrotetrabenazyna i β - dihydrotetrabenazyna, są metabolizowane przez cytochrom P450 2D6 (CYP2D6), zgodnie z punktem 4.5 obecnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Aktywność enzymu CYP2D6 u pacjenta wpływa na poziomy narażenia na metabolity, tj. osoby z małą aktywnością enzymu CYP2D6 mają istotnie wyższe poziomy narażenia na te metabolity. Ponadto silne inhibitory CYP2D6 (takie jak paroksetyna i fluoksetyna) znacząco zwiększają narażenie na te metabolity, przez co konieczne może być zmniejszenie dawki tetrabenazyny w przypadku dodania silnych inhibitorów CYP2D6 pacjentowi, który otrzymuje już tetrabenazynę. Aby mocniej ujednolicić istniejące informacje w Charakterystyce Produktu Leczniczego i uwypuklić przepisującym lek czynniki, które mogą wpływać na wymogi w zakresie dawkowania tetrabenazyny, w tym uwzględnienie aktywności enzymu CYP2D6, jeśli jest ona znana, PRAC zaleca zmianę ostrzeżenia w punkcie 4.4 dotyczącym dostosowania dawki oraz potencjalnego wpływu aktywności enzymu CYP2D6 i towarzyszących silnych inhibitorów CYP2D6 na dawkę i działania niepożądane związane z dawką. Ulotka dołączona do opakowania zostaje odpowiednio zaktualizowana.

Dlatego w świetle dostępnych danych dotyczących aktywności enzymu CYP2D6 PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających tetrabenazynę są uzasadnione.

Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwolenia(-ń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tetrabenazyny CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka produktu(-ów) leczniczego(-ych) zawierającego(-ych) substancję czynną tetrabenazyna jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia do druków informacyjnych zaproponowanych zmian.

CMDh przyjmuje stanowisko, zgodnie z którym należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów w ramach oceny tego jednego okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR). CMDh zaleca odpowiednie zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu w zakresie, w jakim dodatkowe produkty lecznicze zawierające tetrabenazynę są obecnie dopuszczane do obrotu w UE lub są przedmiotem przyszłych procedur dopuszczania do obrotu w UE.

Załącznik II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych
do obrotu na poziomie kraju**

Zmiany do włączenia w odnośnych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie dotyczące dostosowania dawki należy zmienić w następujący sposób (nowy tekst **pogrubiony i podkreślony**):

[...]

Dawkę tetrabenazyny należy dostosować, aby ustalić najbardziej odpowiednią dawkę dla każdego pacjenta. **Badania in vitro i in vivo wskazują, że metabolity tetrabenazyny α -HTBZ i β -HTBZ są substratami dla enzymu CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Dlatego aktywność enzymu CYP2D6 u pacjenta i towarzyszące leki, które są silnymi inhibitorami CYP2D6 (patrz punkt 4.5), mogą mieć wpływ na zalecenia dotyczące dawkowania.**

Przy pierwszym przepisaniu terapię należy dostosowywać powoli przez kilka tygodni, aby umożliwić określenie dawki, która jednocześnie ogranicza płasawicę i jest dobrze tolerowana. Jeśli działanie niepożądane nie ustąpi lub nie zmniejszy się, należy rozważyć odstawienie tetrabenazyny.

Po osiągnięciu stabilnej dawki należy okresowo oceniać leczenie w kontekście podstawowego schorzenia pacjenta **i leków towarzyszących (patrz punkt 4.5).**

[...]

Zmiany do wprowadzenia we właściwych punktach Ulotki dla pacjenta.

- Punkt 2

[...]

Przed przyjęciem tetrabenazyny należy skonsultować się z lekarzem:

U osób o stwierdzonej małej lub średniej aktywności enzymu o nazwie CYP2D6 może być konieczna zmiana dawkowania.

[...]

Załącznik III
Terminarz wprowadzenia postanowienia w życie

Harmonogram wdrożenia umowy

Przyjęcie postanowienia CMDh:	czerwiec 2015 r. posiedzenie CMDh
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	8 sierpnia 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	7 października 2015 r.

Anexo I

**Conclusões e fundamentos científicos do CMDh para a alteração dos termos
das autorizações de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de avaliação do Comité Consultivo para a Determinação dos Riscos em matéria de Farmacovigilância relativo aos PSUR (relatórios periódicos de atualização de segurança) para a tetrabenazina, as conclusões científicas foram as seguintes:

O RCM atual recomenda a lenta titulação ascendente da dose de tetrabenazina a fim de identificar uma dose que seja eficaz e bem tolerada. Os metabolitos primários da tetrabenazina, alfa dihidro-tetrabenazina e beta dihidro-tetrabenazina, são metabolizados pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6) conforme indicado na secção 4.5 do RCM atual. O estado do doente relativamente à metabolização do CYP2D6 afeta os níveis de exposição aos metabolitos, ou seja, os metabolizadores lentos do CYP2D6 terão níveis substancialmente superiores de exposição a estes metabolitos. Adicionalmente, os inibidores fortes do CYP2D6 (como a paroxetina e a fluoxetina) aumentam claramente a exposição a estes metabolitos e, assim, pode ser necessário diminuir a dose de tetrabenazina quando se adicionam inibidores fortes do CYP2D6 a um doente que já esteja a tomar tetrabenazina. A fim de consolidar ainda mais a informação existente no RCM e de informar os médicos sobre os fatores que podem afetar os requisitos de dosagem da tetrabenazina, incluindo a necessidade de ter em consideração o estado do CYP2D6, caso já seja conhecido, o Comité Consultivo para a Determinação dos Riscos em matéria de Farmacovigilância recomenda a alteração da advertência na secção 4.4 relativa à titulação da dose e à potencial influência do estado do metabolizador do CYP2D6 e dos inibidores fortes do CYP2D6 na dose e os efeitos nocivos relacionados com a dose. O folheto informativo é atualizado em conformidade.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativos ao estado do metabolizador do CYP2D6, o Comité Consultivo para a Determinação dos Riscos em matéria de Farmacovigilância considerou justificáveis as alterações à informação de produto dos medicamentos que contêm tetrabenazina.

O CMD(h) (Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano) concorda com as conclusões científicas do Comité Consultivo para a Determinação dos Riscos em matéria de Farmacovigilância.

Fundamentos para a recomendação da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas para a tetrabenazina, o CMD(h) considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm a substância ativa tetrabenazina é favorável, sujeita às alterações propostas à informação do produto.

O CMD(h) afirma que as autorizações de introdução no mercado de produtos no âmbito desta avaliação do relatório periódico de atualização de segurança individual devem ser alteradas. Na medida em que medicamentos adicionais que contenham tetrabenazina estejam atualmente autorizados na UE ou estejam sujeitos a procedimentos de autorização futuros na UE, o CMD(h) recomenda que essas autorizações de introdução no mercado sejam alteradas em conformidade.

Anexo II

Alterações à informação do produto dos medicamentos autorizados a nível nacional

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

A advertência relativa à titulação da dose deve ser revista da seguinte forma (texto novo assinalado a **negrito e sublinhado**):

[...]

A dose de tetrabenazina deverá ser titulada de modo a ser determinada a dose mais apropriada para cada doente. **Estudos in vitro e in vivo indicam que os metabolitos da tetrabenazina alfa-DTBZ e beta-DTBZ são substratos do CYP2D6 (ver secção 5.2). Por conseguinte, os requisitos de dosagem podem ser influenciados pelo estado de metabolização de CYP2D6 do doente e por medicamentos concomitantes que sejam inibidores fortes do CYP2D6 (ver secção 4.5).**

Quando tetrabenazina for prescrita pela primeira vez, o médico deverá ajustar a dose gradualmente durante várias semanas até à dose que tanto reduza os sintomas como seja bem tolerada pelo organismo. Se os efeitos adversos não desaparecerem ou não diminuírem, o médico poderá parar o tratamento com tetrabenazina.

Uma vez alcançada uma dose estável, o tratamento deverá ser reavaliado periodicamente de acordo com o contexto clínico do doente **e com os respetivos medicamentos concomitantes (ver secção 4.5).**

[...]

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 2

[...]

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar tetrabenazina:

Se for um metabolizador lento ou intermédio de uma enzima denominada CYP2D6, pois poderá aplicar-se uma dose diferente no seu caso.

[...]

Anexo III
Prazo para a implementação desta posição

Prazo para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMD(h):	Reunião do CMD(H) em junho de 2015
Submissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos ao acordo:	8 de Agosto de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (submissão da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de Outubro de 2015

Anexa I

Concluzii științifice ale CMDh și motive care recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-urile pentru tetrabenazină, concluziile științifice sunt următoarele:

Actualul RCP recomandă titrarea crescătoare lentă a dozei de tetrabenazină, pentru identificarea unei doze eficace și bine tolerate. Principalii metaboliți ai tetrabenazinei, α - dihidrotetrabenazina și β - dihidrotetrabenazina se metabolizează cu ajutorul citocromului P450 2D6 (CYP2D6), după cum se declară la pct. 4.5 din RCP-ul actual. Statusul de metabolizator CYP2D6 al pacientului afectează nivelul expunerii la metaboliți, adică hipometabolizatorii CYP2D6 vor înregistra niveluri substanțial mai mari ale expunerii la acești metaboliți. Mai mult, inhibitorii puternici ai CYP2D6 (cum sunt paroxetina și fluoxetina) cresc considerabil expunerea la acești metaboliți și, în consecință, poate fi necesară reducerea dozei de tetrabenazină atunci când se adaugă inhibitori puternici ai CYP2D6 la tratamentul unui pacient căruia i se administrează deja tetrabenazină. Pentru consolidarea suplimentară a informațiilor existente din RCP și pentru a sublinia, pentru medicii prescriptori, factorii care pot afecta cerințele de dozare ale tetrabenazinei, inclusiv luarea în considerare a statusului de metabolizator CYP2D6, în cazurile în care acesta este deja cunoscut, PRAC recomandă modificarea avertizării de la pct. 4.4 cu privire la titrarea dozei și cu privire la posibila influență a statusului de metabolizator CYP2D6 și a administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP2D6 asupra dozei și reacțiilor adverse asociate dozei. Prospectul va fi actualizat în consecință.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la statusul de metabolizator CYP2D6, PRAC a considerat că se justifică modificarea informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin tetrabenazină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice emise de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tetrabenazină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin substanța activă tetrabenazină este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh ajunge la concluzia că trebuie să fie modificate condițiile autorizației/autorizațiilor de punere pe piață, în limita acoperirii acestei evaluări unice a RPAS-urilor. În măsura în care alte medicamente care conțin tetrabenazină sunt în prezent autorizate în UE sau fac subiectul unor proceduri viitoare de autorizare în UE, CMDh recomandă modificarea în consecință a condițiilor autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

Amendamente aduse informațiilor referitoare la produs ale medicamentelor autorizate la nivel național

Modificări care vor fi incluse la punctele relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Avertizarea cu privire la titrarea dozei trebuie revizuită, după cum urmează (textul nou apare **cu litere îngroșate și subliniat**):

[...]

Doza de tetrabenazină trebuie titrată pentru a determina doza cea mai adecvată pentru fiecare pacient. **Studiile in vitro și in vivo indică faptul că metabolii α -HTBZ și β -HTBZ ai tetrabenazinei sunt substraturi ale CYP2D6 (vezi pct. 5.2). Prin urmare, cerințele de dozare pot fi influențate de statusul de metabolizator CYP2D6 al pacientului și de administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 (vezi pct. 4.5).**

La prima prescriere, tratamentul cu tetrabenazină trebuie titrat lent, pe parcursul mai multor săptămâni, pentru a permite identificarea unei doze care reduce coreea și, totodată, este bine tolerată. În cazul în care reacția adversă nu se rezolvă sau nu se diminuează, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu tetrabenazină.

După atingerea unei doze stabile, tratamentul trebuie reevaluat periodic, în contextul afecțiunii de bază a pacientului **și al medicamentelor concomitente (vezi pct. 4.5).**

[...]

Modificări care vor fi incluse la punctele relevante ale Prospectului

- Pct. 2

[...]

Înainte să luați tetrabenazină, adresați-vă medicului dumneavoastră:

Dacă știți că sunteți un metabolizator lent sau intermediar al unei enzime numite CYP2D6, întrucât pentru dumneavoastră poate fi necesară o doză diferită

[...]

Anexa III
Planificarea aplicării acestei poziții

Planificarea aplicării acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Ședința CMDh din iunie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	8 august 2015
Aplicarea acordului de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	7 octombrie 2015

Príloha I

Vedecké závery CMDh a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre tetrabenazín, sú vedecké závery nasledovné:

Súčasný súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) odporúča pomalú titráciu dávky tetrabenazínu, aby sa zistila dávka účinná a dobre tolerovaná. Primárne metabolity tetrabenazínu, α -dihydrotetrabenazín a β -dihydrotetrabenazín, sú metabolizované cytochrómom P450 2D6 (CYP2D6), ako je uvedené v časti 4.5 aktuálneho SPC. Typ pacienta týkajúci sa CYP2D6 metabolizmu ovplyvňuje úroveň expozície týmto metabolitom, tj. pomalí CYP2D6 metabolizéri majú podstatne vyššie úrovne expozície týmto metabolitom. Okrem toho, silné inhibítory CYP2D6 (ako sú paroxetín a fluoxetín), výrazne zvyšujú expozíciu týmto metabolitom, a preto môže byť potrebné zníženie dávok tetrabenazínu pri pridávaní silných inhibítorov CYP2D6 pacientovi, ktorý užíva tetrabenazín. V záujme ďalšieho konsolidovania existujúcej informácie v SPC a upozornenia predpisujúceho lekára na faktory, ktoré môžu mať vplyv na požiadavky dávkovania tetrabenazínu, vrátane zváženia typu CYP2D6 metabolizmu kde je už známy, PRAC odporúča zmenu varovania v bode 4.4 týkajúceho sa titrácie dávky a potenciálneho vplyvu úrovne metabolizmu CYP2D6 a súčasného užívania silných inhibítorov CYP2D6 na dávku a nežiaduce účinky spojené s dávkou. Písomná informácia pre používateľa sa zodpovedajúcim spôsobom aktualizuje.

Preto vzhľadom na dostupné údaje o type metabolizmu CYP2D6, považuje PRAC zmeny v informáciách o liekoch, ktoré obsahujú tetrabenazín za oprávnené.

CMDh súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre tetrabenazín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov), obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo tetrabenazín je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh došla k názoru, že rozhodnutie o registrácii liekov v rámci tohto jediného hodnotenia PSUR majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre iné lieky, ktoré obsahujú tetrabenazín a sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II
Zmeny v informáciách o lieku pri národne registrovaných liekoch

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie o titracii dávky by malo byť zrevidované nasledovne (nový text hrubý a podčiarknutý)

[...]

Dávka tetrabenazínu sa má titrovať, aby sa stanovila najvhodnejšia dávka pre každého pacienta.

In vitro a in vivo štúdie naznačujú, že metabolity tetrabenazínu α -HTBZ and β -HTBZ sú substráty CYP2D6 (pozri časť 5.2). Požiadavky dávkovania môžu byť preto ovplyvnené typom CYP2D6 metabolizmu pacienta a súčasne podávaných liekov, ktoré sú silnými CYP2D6 inhibítormi (pozri časť 4.5).

Pri prvýkrát predpísanej liečbe tetrabenazínom má byť dávka titrovaná pomaly v priebehu niekoľkých týždňov, aby umožnila identifikáciu dávky, ktorá redukuje choreu a je dobre tolerovaná. Ak nežiaduci účinok neustúpi ani sa nezmierni, je potrebné zvážiť vysadenie tetrabenazínu.

Potom, ako sa dosiahne stabilná dávka, má byť liečba pravidelne prehodená v kontexte pacientovho základného ochorenia **a súčasne podávaných liekov (pozri časť 4.5).**

[...]

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa

- Časť 2

[...]

Predtým, ako začnete užívať tetrabenazín, obráťte sa na svojho lekára:

Ak viete, že ste pomalý alebo stredne rýchly metabolizér enzýmu zvaného CYP2D6, pretože sa pre vás môže zvoliť odlišná dávka.

[...]

Príloha III
Harmonogram pre zavedenie dohody

Harmonogram pre zavedenie dohody

Prijatie CMDh dohody:	Jún 2015 CMDh stretnutie
Predloženie prekladov príloh k dohode národným kompeteným orgánom:	8. august 2015
Zavedenie dohody zo strany členských štátov (podanie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii lieku):	7. október 2015

Priloga I

**Znanstveni zaključki skupine CMDh in podlaga za spremembo pogojev
dovoljenj za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Ob upoštevanju poročila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za tetrabenazin, so znanstveni zaključki naslednji:

Trenutni povzetek glavnih značilnosti zdravila priporoča počasno zviševanje odmerka tetrabenazina, z namenom določitve odmerka, ki je učinkovit in ga bolnik dobro prenaša. Primarna presnovka tetrabenazina, α -dihidrotetrabenazin in β -dihidrotetrabenazin se presnavljata preko citokroma P450 2D6 (CYP2D6), kot je navedeno v poglavju 4.5 trenutnega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Bolnikova sposobnost presnavljanja s CYP2D6 vpliva na raven izpostavljenosti presnovkom, kar pomeni, da bodo bolniki, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2D6, tem presnovkom bistveno bolj izpostavljeni. Izpostavljenost tem presnovkom izrazito povečajo tudi močni zaviralci encima CYP2D6 (kot sta paroksetin in fluoksetin), zato je pri bolnikih, ki že prejemajo tetrabenazin, ob uvedbi močnih zaviralcev CYP2D6 morda treba zmanjšati odmerek tetrabenazina. Odbor PRAC priporoča dopolnitev opozorila v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila glede titracije odmerka, možnega vpliva sposobnosti presnavljanja s CYP2D6 in sočasne uporabe močnih zaviralcev encima CYP2D6 na odmerek ter neželenih učinkov, odvisnih od odmerka. S tem bi dodatno utrdili obstoječe podatke v povzetku glavnih značilnosti zdravila in osebe, ki predpisujejo zdravilo, opozorili na dejavnike, ki lahko vplivajo na odmerjanje tetrabenazina, vključno z upoštevanjem sposobnosti presnavljanja s CYP2D6, če je ta že poznana. Ustrezno se posodobi tudi navodilo za uporabo.

Glede na razpoložljive podatke v zvezi s sposobnostjo presnavljanja s CYP2D6, je odbor PRAC mnenja, da so bile spremembe v informacijah o zdravilu, ki vsebuje tetrabenazin, s tem utemeljene.

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tetrabenazin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem za zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino tetrabenazin, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zavzema stališče, da je treba dovoljenja za promet z zdravili spremeniti v okviru te posamezne ocene PSUR-a. CMDh priporoča, da se ustrezno spremenijo dovoljenja za promet tudi za druga zdravila s tetrabenazinom, ki trenutno imajo dovoljenje za promet z zdravilom v EU ali ki bodo v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU.

Priloga II

**Sprememba informacij o zdravilu za zdravila, ki so nacionalno pridobila
dovoljenje za promet**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Opozorilo glede titracije odmerka bi bilo treba spremeniti, kot sledi (novo besedilo v **krepekem in podčrtanem tisku**):

[...]

Odmerek tetrabenazina je treba titrirati, da se določi najprimernejši odmerek pri vsakem posameznem bolniku. **In vitro in in vivo študije kažejo, da sta presnovka tetrabenazina, α -dihidrotetrabenazin in β -dihidrotetrabenazin, substrata za encim CYP2D6 (glejte poglavje 5.2), zato lahko na odmerjanje zdravila vplivata bolnikova sposobnost presnavljanja s CYP2D6 in sočasna uporaba zdravil, ki so močni zaviralci encima CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).**

Pri prvi uvedbi zdravljenja s tetrabenazinom je treba odmerek titrirati počasi v obdobju več tednov, da se ugotovi odmerek, ki zmanjša horeo in ga bolnik dobro prenaša. Če neželeni učinki ne minejo ali se ne ublažijo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom.

Ko je dosežen stabilen odmerek, je treba zdravljenje občasno ponovno ovrednotiti v kontekstu bolnikovega zdravstvenega stanja **in zdravil, ki jih sočasno uporablja (glejte poglavje 4.5).**

[...]

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja v navodilu za uporabo

- Poglavje 2

[...]

Pred začetkom jemanja tetrabenazina se posvetujte z zdravnikom:

če veste, da ste slab ali srednje dober presnavljalec preko encima, imenovanega CYP2D6, ker boste morda potrebovali drugačen odmerek

[...]

Priloga III
Časovni raspored za izvajanje tega stališča

Časovni raspored za izvajanje dogovora

Sprejetje dogovora CMDh:	junij 2015, sestanek skupine CMDh
Posredovanje prevodov prilog k dogovoru nacionalnim pristojnim organom:	8. avgust 2015
Implementacija dogovora s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet):	7. oktober 2015

Bilaga I

**CMDh:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Enligt PRACs (den europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för läkemedelssäkerhet) utredningsrapport av de periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) för tetrabenazin är de vetenskapliga slutsatserna följande:

I den gällande produktresumén (SmPC) rekommenderas långsam titrering av dosen av tetrabenazin för att hitta en effektiv och väl tolererad dos. De främsta metaboliterna av tetrabenazin, α -dihydrotetrabenazin och β -dihydrotetrabenazin, metaboliseras via cytokrom P450 2D6 (CYP2D6), som konstaterats i avsnitt 4.5 i den gällande produktresumén. CYP2D6-metaboliseringsstatus påverkar nivån av exponering för dessa metaboliter, d.v.s. långsamma CYP2D6-metaboliserare kommer att få betydligt högre exponering för dessa metaboliter. Potenta hämmare av CYP2D6 (såsom paroxetin och fluoxetin) ökar även markant exponering för dessa metaboliter och därför kan det vara nödvändigt att minska dosen på tetrabenazin när man tillägger en CYP2D6-hämmare till behandlingen av en patient som redan får tetrabenazin. PRAC rekommenderar att varningarna i avsnitt 4.4 i produktinformationen ändras för att förstärka den nuvarande informationen och för att informera läkare som ordinerar läkemedlet om faktorer som kan påverka doseringskrav på tetrabenazin, såsom beaktande av patientens CYP2D6-status om tillgänglig. Ändringarna gäller dositering och eventuell inverkan av CYP2D6-metaboliseringsstatus och samtidig behandling med potenta hämmare av CYP2D6 på dosen och dosrelaterade biverkningar. Bipacksedeln ska ändras på motsvarande sätt.

Därför, med hänsyn till tillgängliga uppgifter om CYP2D6-metaboliseringsstatus, ansåg PRAC att ändringarna i produktinformationen av läkemedel innehållande tetrabenazin var berättigade.

Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMDh) instämmer i de vetenskapliga slutsatser som gjorts av PRAC.

Skäl till att rekommendera ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tetrabenazin anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller den aktiva substansen tetrabenazin är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh anser att försäljningstillstånden för preparat som berörs av denna granskning av periodiska säkerhetsrapporter (Periodic Safety Update Single Assessment, PSUSA) ska ändras. Såvida nya försäljningstillstånd kommer att beviljas eller sökas för läkemedel innehållande tetrabenazin inom EU, rekommenderar CMDh att dessa försäljningstillstånd ändras på motsvarande sätt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Ändringar till relevanta avsnitt i produktresumé

- Avsnitt 4.4

Varning gällande dositering ska ändras enligt följande (ny text markerad med **fet stil och understrykning**):

[...]

Dosen av tetrabenazin skall titreras för att bestämma den lämpligaste dosen för varje patient. ***In vitro- och in vivo-studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -DTBZ och β -DTBZ är substrat för CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Därför kan doseringen påverkas av patientens CYP2D6-genotyp och samtidig behandling med potenta hämmare av CYP2D6 (se avsnitt 4.5).***

Vid första förskrivning skall tetrabenazinbehandlingen titreras långsamt under flera veckor för att möjliggöra identifiering av en dos som både minskar korea och tolereras väl. Om biverkningarna inte försvinner eller minskar bör utsättning av tetrabenazin övervägas.

Efter att en stabil dos har uppnåtts skall behandlingen omprövas regelbundet mot bakgrund av patientens underliggande sjukdom **och samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).**

[...]

Ändringar till relevanta avsnitt i bipacksedeln

- Avsnitt 2

[...]

Tala med läkare innan du tar tetrabenazin:

om du vet att du har långsam eller intermediär metabolism av enzymet CYP2D6 eftersom din dos kan behöva ändras

[...]

Bilaga III

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMDh:s överenskommelse:	CMDh-mötet i juni 2015
Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningarna av överenskommelsens bilagor:	8 augusti 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (ändringen lämnas in av innehavaren av godkännande för försäljning):	7 oktober 2015