

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нормокинезтин®

Торговое наименование: Нормокинезтин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: тетрабеназин.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

1 таблетка 25 мг содержит:

действующее вещество: тетрабеназин – 25,00 мг.

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный – 33,00 мг, лактозы моногидрат – 64,05 мг, тальк (микронизированный) – 2,00 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,20 мг, магния стеарат – 0,75 мг.

Описание

Круглые, плоские таблетки желтого цвета с риской с одной стороны и гравировкой «TE25» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний нервной системы.

Код АТХ: N07XX06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Нормокинезтин® является синтетическим производным бензохинолизина, который оказывает специфическое действие на центральную нервную систему, сходное с резерпином, но в отличие от последнего обладает незначительной периферической активностью и меньшей продолжительностью действия.

Тетрабеназин нарушает метаболизм биогенных аминов, например, серотонина и норадреналина в мозге. Тетрабеназин ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов центральной нервной системы, что приводит к уменьшению количества моноаминов, в том числе дофамина в головном мозге. Истощение дофамина приводит к гипокинезии, способствующей снижению тяжести хореи. В синаптических нервных окончаниях тетрабеназин ингибирует обратный захват моноаминов за счет обратимого и краткосрочного связывания везикулярного переносчика

моноаминов (VMAT). VMAT2 переносит моноамины на периферические и центральные нейроны, в то время как VMAT1 регулирует транспорт в периферических хромаффинных тканях. Тетрабеназин имеет более высокое сродство к VMAT2, чем к VMAT1, поэтому препарат обладает кратковременным незначительным периферическим действием.

Фармакокинетика

Абсорбция

Тетрабеназин после приема внутрь быстро и полностью всасывается. Всасывание не зависит от приема пищи.

Клинические испытания показали, что разовая доза тетрабеназина подвергается интенсивной абсорбции ($\geq 75\%$) из желудочно-кишечного тракта.

Биотрансформация

Тетрабеназин имеет низкую и неустойчивую биодоступность (от 4,9 % до 6 %), активно метаболизируется при первом прохождении через печень. Основными метаболитами являются альфа-дигидротетрабеназин (α -НТВЗ) и β -дигидротетрабеназин (β -НТВЗ), которые образуются путем редукции.

Первичные метаболиты α -НТВЗ и β -НТВЗ в основном метаболизируются печеночным ферментом цитохрома P450 2D6. Ингибиторы CYP2D6 могут повышать концентрацию этих метаболитов в плазме крови.

Элиминация

Тетрабеназин выводится в основном с мочой в метаболизированной форме (только 2,1 % тетрабеназина выводится с мочой в неизмененном виде). Поскольку гидрокситетрабеназин при высвобождении церебральных аминов является таким же активным, как и тетрабеназин, предположительно он и является доминирующим лекарственным средством. Уровень тетрабеназина в плазме крови быстро снижается, период полувыведения составляет 1,9 ч.

Линейность

После приема разовых доз от 12,5 до 50 мг тетрабеназина максимальная концентрация в плазме и площадь под кривой увеличивались пропорционально дозе, что указывало на линейную кинетическую зависимость.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функций печени легкой и средней степени тяжести увеличивается экспозиция и период полувыведения тетрабеназина и гидрокситетрабеназина (данные по 4 пациентам с оценкой по шкале Чайлд-Пью 5-6 баллов и 1 пациенту с оценкой по шкале Чайлд-Пью 9 баллов).

Применение тетрабеназина у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени не изучалось.

Доклинические данные по безопасности

В исследованиях токсичности повторных доз эффекты, наблюдаемые при пероральном введении тетрабеназина, были связаны с истощением центральных запасов моноаминов. Общими симптомами были гипоактивность, вялость, косоглазие или закрытые глаза. В первую очередь наблюдались фармакологические эффекты, такие как седативное действие, и считались ограничивающими дозу.

Генотоксический потенциал тетрабеназина был изучен с помощью серии соответствующих тестов.

При исследованиях *in vitro* тетрабеназин был отрицательным для точечных мутаций, и только в цитотоксических концентрациях положительным для хромосомных aberrаций в клетках яичников китайского хомяка. Тетрабеназин проявлял генотоксичность в тесте хромосомных aberrаций *in vivo*, исследования канцерогенности не проводились.

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития при системных воздействиях ниже тех, которые наблюдались клинически, не было никаких доказательств влияния тетрабеназина на беременность или внутриутробную выживаемость крыс. Отмечалось увеличение продолжительности эстрального цикла, а также у самок крыс наблюдалась задержка наступления фертильности.

У самцов крыс репродуктивная функция не нарушалась.

Тетрабеназин не проявлял эмбриотоксических или тератогенных эффектов у кроликов, однако наблюдаемое системное воздействие было ниже, чем клинически наблюдаемое. Потенциальные эмбриотоксические и тератогенные эффекты также были недостаточно изучены у крыс. В пери/постнатальном исследовании у крыс наблюдалась повышенная неонатальная смертность, причина которой неизвестна.

Показания к применению

Препарат Нормокинезтин показан к применению у взрослых старше 18 лет.

- Гиперкинетические двигательные нарушения при хорее Гентингтона.
- Лечение поздних дискинезий средней и тяжелой степени, которые являются инвалидизирующими и/или приводят к социальным ограничениям, если:
 - состояние сохраняется, несмотря на отмену антипсихотической терапии;
 - отмена антипсихотических препаратов не представляется возможным;
 - состояние сохраняется, несмотря на снижение дозировки антипсихотических препаратов;

- состояние сохраняется, несмотря на переход на атипичные антипсихотические препараты.

Противопоказания

- гиперчувствительность к тетрабеназину или к любому из вспомогательных веществ;
- одновременный прием с резерпином;
- одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы;
- наличие гипокинетико-ригидного синдрома (Паркинсонизм);
- депрессия (без лечения или в отсутствии адекватного лечения), активные суицидальные расстройства;
- беременность и период грудного вскармливания;
- феохромоцитома;
- пролактин-зависимые опухоли, такие как опухоли гипофиза или рак молочной железы;
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием доказанной эффективности и безопасности применения).

С осторожностью

- нарушение функции печени;
- нарушение функции почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Отсутствуют подтвержденные данные о применении тетрабеназина беременными женщинами и потенциальный риск для человека при применении препарата при беременности неизвестен. Не следует принимать препарат Нормокинезтин® во время беременности при возможности применения других разрешенных при беременности методов лечения. При необходимости применения препарата в период беременности следует тщательно соотнести предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Тетрабеназин противопоказан в период грудного вскармливания. В случае необходимости лечения препаратом Нормокинезтин® грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Препарат Нормокинезтин® применяют внутрь. Лечение следует проводить под наблюдением

врача, имеющего опыт лечения гиперкинетических нарушений

Гиперкинетические двигательные нарушения при хорее Гентингтона

Рекомендуемая начальная доза при хорее Гентингтона 12,5 мг от 1 до 3 раз в сутки. Далее доза может быть увеличена каждые 3-4 дня на 12,5 мг до достижения оптимального терапевтического эффекта или до проявления побочных эффектов (седативный эффект, Паркинсонизм, депрессия).

Максимальная суточная доза составляет 200 мг в день.

В случае отсутствия терапевтического эффекта при приеме препарата Нормокинезтин® в максимальной суточной дозе в течение семи дней, маловероятно, что увеличение дозы или продление срока лечения окажут необходимый эффект.

Поздняя дискинезия

Рекомендуемая начальная доза препарата Нормокинезтин® 12,5 мг в день, далее дозу постепенно титруют в зависимости от терапевтического ответа. Прием препарата следует отменить, если не наступает желаемый эффект от препарата или выявлены непереносимые побочные эффекты.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Специальных исследований у пожилых людей не проводилось. Рекомендуется принимать препарат в стандартной дозе. Обычно лечение хорошо переносится пациентами данной группы без очевидных побочных эффектов. Как правило, у этой группы пациентов проявляются побочные реакции по типу паркинсонизма, проявление которых ограничивает принимаемую дозу.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется принимать 1/2 начальной дозы с постепенным медленным титрованием дозы до ее повышения до оптимальной терапевтической. Действие препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени не изучалось, поэтому таким пациентам применять препарат рекомендуется с особой осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования на пациентах с нарушением функции почек не проводились. При лечении пациентов данной группы рекомендуется применять препарат с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность у детей пока не установлены. Адекватные клинические данные о применении препарата у детей отсутствуют. Детям лечение препаратом не рекомендуется.

Побочное действие

Если Вы заметили какие-либо побочные эффекты, не упомянутые в данной инструкции, или какой-либо побочный эффект принял серьезный характер, сообщите, пожалуйста, Вашему лечащему врачу.

Побочные реакции классифицированы в соответствии с системно-органным классом и их частотой: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $<1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), *частота не установлена* (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Психические нарушения:

очень часто: депрессия;

часто: беспокойство, бессонница, спутанность сознания;

частота не установлена: дезориентация, повышенная нервная возбудимость.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: сонливость (при приеме высоких доз), паркинсонизм/паркинсоноподобный синдром (при приеме высоких доз);

нечасто: измененный уровень сознания;

редко: злокачественный нейролептический синдром;

частота не установлена: атаксия, акатизия, дистония, головокружение, амнезия.

Нарушения со стороны сердца:

частота не установлена: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: артериальная гипотензия/гипотония;

частота не установлена: ортостатическая гипотензия.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто: дисфагия, тошнота, рвота, диарея, запор;

частота не установлена: боль в эпигастрии, сухость во рту.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто: тяжелые экстрапирамидные симптомы, включая ригидность мышц, вегетативные дисфункции;

очень редко: повреждение скелетных мышц.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: гипертермия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

частота не установлена: нерегулярный менструальный цикл.

Передозировка

Симптомы передозировки: острая дистония, окулогирный криз, тошнота, рвота, диарея, спутанность сознания, галлюцинации, сонливость, потливость, гипотония, гипотермия, покраснение кожи и тремор.

Лечение: симптоматическое.

Лечение должно состоять из тех общих мер, которые применяются в случае передозировки любого препарата, действующего на ЦНС. Рекомендуются общие поддерживающие и симптоматические меры. Необходимо следить за сердечным ритмом и жизненно важными показателями. При лечении передозировки всегда следует учитывать возможность применения нескольких препаратов. При лечении любой передозировки врач должен рассмотреть возможность обращения в центр контроля отравлений.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Резерпин

Тетрабеназин не следует применять одновременно с резерпином, т.к. он может блокировать действие резерпина.

Ингибиторы МАО

Ингибиторы МАО противопоказаны, и их применение должно быть прекращено за 14 дней до начала лечения тетрабеназином. Препарат Нормокинезтин® не должен использоваться одновременно с ингибиторами МАО.

Леводопа

Следует с осторожностью назначать препарат леводопы при лечении тетрабеназином.

Нейролептические средства

Одновременное применение тетрабеназина с веществами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС (алкоголь, нейролептики, гипнотики и опиоиды) не рекомендуется. Существует возможность значительного дофаминового истощения при одновременном применении тетрабеназина с нейролептическими средствами (например, с галоперидолом, хлорпромазином, метоклопрамидом и т.д.), поэтому пациенты, принимающие препарат Нормокинезтин® должны находиться под клиническим наблюдением на предмет развития у них паркинсонизма. Злокачественный нейролептический синдром наблюдался в единичных случаях.

Антигипертензивные препараты

Одновременное применение тетрабеназина с антигипертензивными препаратами и бета-блокаторами может повысить риск ортостатической гипотензии.

Лекарственные препараты-ингибиторы CYP2D6

Исследования взаимодействий тетрабеназина *in vivo* не проводились, и до конца не изучены

ферменты, подвергаящие препарат метаболизму. Однако в исследованиях *in vitro* показано, что тетрабеназин может быть ингибитором CYP2D6 вследствие чего вызывает увеличение концентрации в плазме лекарственных средств, подвергающихся метаболизму при помощи CYP2D6.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что метаболиты тетрабеназина α -DTBZ и β -DTBZ являются субстратами CYP2D6. Ингибиторы CYP2D6 (например, флуоксетин, пароксетин, тербинафин, моклобемид и хинидин) могут привести к увеличению концентрации активных метаболитов α -HTBZ и β -HTBZ в плазме крови, поэтому их совместное применение может быть назначено с осторожностью. В этом случае, возможно, будет необходимо снижение дозы тетрабеназина.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QTc

Тетрабеназин следует применять с осторожностью с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc, в особенности с антипсихотическими препаратами (например, хлорпромазином, тиоридазином), антибиотиками (например, гатифлоксацином, моксифлоксацином) и антиаритмическими препаратами класса IA и III (например, хинидином, прокаинамидом, амиодароном, соталолом).

Особые указания

Дозу тетрабеназина следует титровать, чтобы определить наиболее подходящую дозу для каждого пациента.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что метаболиты тетрабеназина α -HTBZ и β -HTBZ являются субстратами для CYP2D6. Необходимость в дозировании может зависеть от статуса изофермента CYP2D6 пациента и сопутствующих препаратов, которые являются сильными ингибиторами CYP2D6 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При первом назначении тетрабеназин следует медленно титровать в течение нескольких недель для определения дозы, которая одновременно уменьшает хорею и хорошо переносится. Если нежелательное явление не проходит или не уменьшается, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема тетрабеназина.

Лечение следует периодически пересматривать при достижении стабильной дозы для контроля основного состояния пациента и сопутствующей терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Болезнь Паркинсона/Паркинсонизм

Тетрабеназин может вызывать Паркинсонизм и усугублять уже существующие симптомы болезни Паркинсона.

Если эти явления не проходят, в таком случае следует снизить дозу или может быть

принято решение об отмене тетрабеназина.

Седативный эффект и сонливость

Седативный эффект является наиболее распространенной дозозамещающей нежелательной реакцией при применении тетрабеназина. Пациенты должны быть предупреждены об ограничении выполнения действий, требующих концентрации внимания, таких как управление автотранспортом или работа с опасными механизмами, до тех пор, пока они не будут получать стабильную поддерживающую дозу тетрабеназина и не будет известно, как препарат в целом и соответствующая доза влияют на них.

Пациенты с нарушением функции печени

Тетрабеназин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром является редким осложнением терапии тетрабеназином и чаще всего возникает в начале лечения, в ответ на изменения в дозе или после длительного лечения, а также после резкой отмены тетрабеназина. Основными симптомами этого заболевания являются психические изменения, ригидность, гипертермия, вегетативные расстройства (потливость и колебания артериального давления) и повышенные уровни креатинфосфокиназы. При подозрении на наличие злокачественного нейролептического синдрома необходимо немедленно прекратить применение тетрабеназина и назначить соответствующее лечение.

Удлинение интервала QT

Тетрабеназин вызывает небольшое увеличение (до 8 мс) скорректированного интервала QT. Препарат Нормокинезтин® следует применять с осторожностью в комбинации с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc, у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT и у пациентов с наличием сердечных аритмий в анамнезе.

Депрессия/активные суицидальные расстройства

Тетрабеназин может вызвать депрессию или усугубить уже существующую депрессию. Сообщалось о случаях суицидальных идей и суицидального поведения у пациентов, принимавших этот препарат. Особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов с депрессией в анамнезе или предшествующими попытками суицида или суицидальными идеями (см. также раздел «Противопоказания»).

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения таких нежелательных явлений, а пациенты и их опекуны должны быть проинформированы о рисках и проинструктированы немедленно сообщать о любых проблемах своему врачу. Если возникает депрессия или суицидальные мысли, их можно

контролировать путем снижения дозы тетрабеназина и/или начала антидепрессантной терапии. Если депрессия или суицидальные мысли носят глубокий характер или сохраняются, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема тетрабеназина и начале антидепрессантной терапии.

Существует риск возникновения или обострения гнева и агрессивного поведения у пациентов с депрессией или другими психическими заболеваниями в анамнезе, принимающих тетрабеназин.

Акатизия, беспокойство и агитация

Пациенты, принимающие тетрабеназин, должны находиться под наблюдением на предмет наличия экстрапирамидных симптомов и акатизии, а также признаков и симптомов беспокойства и возбуждения, так как они могут быть индикаторами развития акатизии. Если у пациента развивается акатизия, дозу тетрабеназина следует уменьшить. Некоторым пациентам может потребоваться прекращение терапии.

Ортостатическая гипотензия (коллапс)

Тетрабеназин может вызывать постуральную гипотензию в терапевтических дозах. Это следует учитывать у пациентов, которые могут быть уязвимы к гипотензии или ее последствиям. Мониторинг жизненно важных показателей у пациентов, подверженных гипотензии, следует осуществлять в положении стоя.

Гиперпролактинемия

Тетрабеназин повышает концентрацию пролактина в сыворотке крови человека. После приема 25 мг тетрабеназина здоровыми добровольцами максимальный уровень пролактина в плазме крови увеличивался в 4-5 раз. Эксперименты по культивированию тканей показывают, что примерно одна треть случаев рака молочной железы человека зависит от пролактина *in vitro*, что является фактором потенциальной важности, если рассматривать применение тетрабеназина для пациента с ранее выявленным раком молочной железы. Хотя аменорея, галакторея, гинекомастия и импотенция могут быть вызваны повышенными концентрациями пролактина в сыворотке крови, клиническое значение повышенных концентраций пролактина в сыворотке крови для большинства пациентов неизвестно. Хроническое повышение уровня пролактина в сыворотке крови (хотя и не оценивалось в программе разработки тетрабеназина) было связано с низким уровнем эстрогена и повышенным риском развития остеопороза. При наличии клинического подозрения на симптоматическую гиперпролактинемию следует провести соответствующее лабораторное исследование и рассмотреть вопрос о прекращении приема тетрабеназина.

Связывание с тканями, содержащих меланин

Поскольку тетрабеназин или его метаболиты связываются с меланинсодержащими

тканями, он может накапливаться в этих тканях с течением времени. Это повышает вероятность того, что тетрабеназин может вызвать токсичность в этих тканях после длительного применения. Клиническое значение связывания тетрабеназина с меланинсодержащими тканями неизвестно.

Несмотря на отсутствие конкретных рекомендаций по периодическому офтальмологическому мониторингу, врачи, назначающие препарат, должны быть осведомлены о возможных офтальмологических эффектах после его длительного применения.

Пациенты с нарушением функции печени

Тетрабеназин следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

Влияние препарата на сопутствующие заболевания, непереносимость лактозы

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентам следует сообщить, что применение препарата Нормокинезтин® может вызывать сонливость и, следовательно, может повлиять на выполнение задач, требующих повышенного внимания (способность управлять автомобилем или другими потенциально опасными механизмами) в разной степени, в зависимости от дозы и индивидуальной переносимости, до тех пор, пока они не будут получать стабильную поддерживающую дозу тетрабеназина и не будет известно как препарат и соответствующая его доза в целом влияют на них.

Форма выпуска

Таблетки, 25 мг.

По 112 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупorenную крышкой из полипропилена с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

По 1 банке с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Фасовщик

Теммлер Фарма ГмбХ, Германия.

Теммлерштрассе 2, 35039 Марбург.

Выпускающий контроль качества/ Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Аспектус фарма», Россия

142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9.

Тел.: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04

Электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Аспектус фарма», Россия

121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Вересаева, д. 8, этаж 1, помещ. I, ком. 20.

Электронная почта: info@aspectus-pharma.ru