

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xenazine 25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 25 mg tetrabenatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: jokainen tabletti sisältää myös 64 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Kellertävä lieriön muotoinen viistoreunainen tabletti, jonka läpimitta on 7 mm ja jonka toisella puolella on merkintä 'CL25' ja toisella jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten Huntingtonin korea.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annostus ja antotapa ovat vaihtelevia, ja suositukset ovat vain ohjeellisia. Hoito on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hyperkineettisten häiriöiden hoidosta.

Aloitusannos on 12,5 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Toisella viikolla annos on 12,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja kolmannella 12,5 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Vuorokausiannosta nostetaan 12,5 kerrallaan viikon välein.

Yksilöllinen optimaalinen annos on yleensä 25–100 mg/vrk kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna. Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg. Yli 50 mg:n vuorokausiannos jaetaan otettavaksi kolmena annoksena. Suurin suositeltu kerta-annos on 37,5 mg.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, kuten akatisiaa, parkinsonismia, masennusta, unettomuutta, ahdistuneisuutta tai sedaatiota, annoksen suurentaminen lopetetaan ja annosta pienennetään. Jos haittavaikutus ei häviä, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista tai muun erityisen hoidon (esimerkiksi masennuslääkityksen) aloittamista.

Jos suurinta annosta käytettäessä potilaan tila ei kohene seitsemässä vuorokaudessa, lääkevalmiste ei todennäköisesti hyödytä potilasta eikä näin ollen annostusta kannata nostaa eikä pidentää hoidon kestoa.

Iäkkäät

Varsinaisia tutkimuksia iäkkäille ei ole tehty, ja farmakokineettiset tiedot ovat epätäydellisiä. Tetrabenatsiinia on annettu iäkkäille potilaille vakioannoksina ilman selviä haittoja. Parkinson taudin kaltaiset haittavaikutukset ovat kuitenkin melko yleisiä näillä potilailla, mikä saattaa rajoittaa annosta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Xenazinea pediatristen potilaiden Huntingtonin taudin hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Tetrabenatsiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä ≥ 5 tai -luokka A–C) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ei ole tehty tutkimuksia. Keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 50$ ml/min) tai vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa annosta on titrattava varovammin, jotta varmistetaan tasapaino korean vähenemisen ja mahdollisten haittavaikutusten välillä (ks. kohta 4.4).

CYP2D6:n polymorfismi

Jos tarvittava annos on yli 50 mg/vrk, on harkittava CYP2D6-genotyypitystä sen selvittämiseksi, onko potilas hidaskäyttäjä, jos tämä on kliinisesti perusteltua (ks. kohta 4.5).

Hitaat metaboloijat

Suurin CYP2D6:n suhteen hitaille metaboloijille suositeltu vuorokausiannos on 50 mg, ja suurin suositeltu kerta-annos on 25 mg.

Nopeat ja keskinopeat metaboloijat

CYP2D6:n suhteen nopeat tai keskinopeat metaboloijat saattavat tarvita tetrabenatsiinia yli 50 mg/vrk korean vähentämiseksi. Vuorokausiannosta nostetaan hitaasti 12,5 mg kerrallaan viikon välein. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 100 mg ja suurin suositeltu kerta-annos 37,5 mg.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Itsemurhakäyttäytyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Hoitamaton tai riittämättömästi hoidettu masennus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
- Imetys.
- Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) käyttö viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).
- Maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A, B ja C, pistemäärä ≥ 5) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).
- Reserpiinin käyttö viimeksi kuluneiden 20 vuorokauden aikana (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Parkinsonismi ja hypokineettis-rigidi taudinkuva.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.

Masennus/itsemurhakäyttäytyminen

Tetrabenatsiini voi aiheuttaa masennusta tai pahentaa olemassa olevaa masennusta. Lääkevalmistetta käyttävillä potilailla on ilmoitettu itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä. On oltava erityisen varovainen hoidettaessa potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai aikaisempia itsemurhayrityksiä tai -ajatuksia (ks. myös kohta 4.3). Tetrabenatsiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on itsemurhakäyttäytymistä tai riittämättömästi hoidettu masennus (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Potilaita on seurattava tarkoin näiden haittavaikutusten varalta, ja potilaille sekä heidän hoitajilleen on kerrottava riskeistä ja neuvottava heitä ilmoittamaan heti lääkärille kaikista mahdollisista huolenaiheista.

Jos masennusta tai itsemurha-ajatuksia ilmenee, niitä voidaan hallita pienentämällä tetrabenatsiiniannosta ja/tai aloittamalla masennuslääkitys. Jos masennus tai itsemurha-ajatukset ovat syviä tai jatkuvia, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista ja masennuslääkityksen aloittamista.

Viha ja aggressiivisuus

Tetrabenatsiinin käyttöön liittyy vihan ja aggressiivisen käyttäytymisen riski potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai muita psyykkisiä sairauksia.

Parkinsonismi

Tetrabenatsiini on vasta-aiheista parkinsonismia sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3). Tetrabenatsiini voi aiheuttaa parkinsonismia ja pahentaa jo olemassa olevan Parkinsonin taudin oireita.

Tetrabenatsiiniannosta on säädettävä kliinisen vasteen mukaan tämän vaikutuksen vähentämiseksi.

Tardiivi dyskinesia

Tetrabenatsiini aiheuttaa keskushermostossa monoamiinin deplektiota, mikä voi aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita ja teoriassa tardiivia dyskinesiaa ihmisellä.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää on ilmoitettu hyvin harvoin tetrabenatsiinihoitoa saaneilla potilailla. Oireyhtymä voi ilmetä hoidon alussa, annosmuutosten jälkeen tai pitkään jatkuneen hoidon jälkeen. Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita ovat hyvin korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epävakaus (sykkeen tai verenpaineen vaihtelut, takykardia, erittäin runsas hikoilu, ja sydämen rytmihäiriöt).

Kreatiniinifosfokinaasiarvojen suurenemista, myoglobiinivirtsaisuutta, rabdomyolyyisia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa voi myös esiintyä. Epäiltäessä pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää tetrabenatsiinihoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava asianmukainen tukihoido.

Jos tetrabenatsiinihoito on tarpeen potilaan toivuttua pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä, hoidon mahdollista uudelleenaloitusta on harkittava huolellisesti. Potilasta on seurattava tarkkaan, sillä pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän uusiutumista on ilmoitettu.

QTc-ajan piteneminen

Tetrabenatsiini pidentää hieman (enintään 8 millisekuntia) korjattua QT-aikaa.

Tetrabenatsiinia on käytettävä varoen yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, sekä potilaille, joilla on synnynnäinen QT-oireyhtymä, joilla on ollut sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohdat 4.5 and 5.1) tai joilla ilmenee jokin elektrolyyttihäiriötä aiheuttava tautitila, kuten hypokalemia.

Sydäntaudit

Tetrabenatsiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti tai epästabili sydäntauti.

Akatisia, levottomuus ja kiihtyneisyys

Tetrabenatsiinia käyttäviä potilaita on seurattava paitsi akatisian, myös levottomuuden ja kiihtyneisyyden varalta, koska nämä voivat viitata akatisian kehittymiseen. Jos potilaalla ilmenee akatisia, tetrabenatsiiniannosta on pienennettävä. Joissakin tapauksissa hoidon lopettaminen voi olla aiheellista.

Sedaatio ja uneliaisuus

Sedaatio on tetrabenatsiinin yleisin annosta rajoittava haittavaikutus. Potilasta on neuvottava olemaan varovainen suorittaessaan valppautta vaativia tehtäviä, kuten kuljettaessaan moottoriajoneuvoa tai käyttäessään vaarallisia koneita, kunnes ylläpitoannos on saavutettu ja potilas tietää, miten lääke vaikuttaa häneen.

Ortostaattinen hypotensio

Terapeuttisina annoksina käytetty tetrabenatsiini voi aiheuttaa posturaalista hypotensiota. Oireisiin voivat lukeutua asentohuimaus ja pyörtyminen. Tämä on otettava huomioon sellaisten potilaiden osalta, jotka voivat olla alttiita hypotensiolle tai sen vaikutuksille. Hypotensiolle alttiiden potilaiden osalta on harkittava vitaalimerkkien seurantaa potilaan seisoessa.

Hyperprolaktinemia

Tetrabenatsiini nostaa seerumin prolaktiinipitoisuutta ihmisellä. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin tetrabenatsiinia 25 mg, prolaktiinin plasman huippupitoisuus suureni 4–5-kertaiseksi. Kudosviljelykokeiden mukaan noin kolmasosa rintasyövistä on prolaktiinista riippuvaisia *in vitro*. Tällä voi olla merkitystä harkittaessa tetrabenatsiinihoitoa potilaalle, jolla on aiemmin todettu rintasyöpä. Vaikka seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousu voi aiheuttaa kuukautisten puuttumista, maitovuotoa, gynekomastiaa ja impotenssia, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousun kliininen merkitys useimmille potilaille ei tiedetä.

Seerumin prolaktiinipitoisuuden pitkäaikainen suureneminen (vaikkakaan sitä ei arvioitu tetrabenatsiinin kehitysohjelman aikana) on yhdistetty matalaan estrogeenitasoon ja suurentuneeseen osteoporoosirisktiin. Jos kliinisesti epäillään symptomaattista hyperprolaktinemiaa, on otettava asianmukaiset laboratoriotestit ja harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

Sitoutuminen melaniinia sisältäviin kudoksiin

Tetrabenatsiini tai sen metaboliitit sitoutuvat melaniinia sisältäviin kudoksiin, joten kumuloituminen näihin kudoksiin ajan mittaan on mahdollista. Tästä syystä tetrabenatsiinin pitkäaikainen käyttö saattaa mahdollisesti aiheuttaa toksisuutta näissä kudoksissa. Tämän sitoutumisen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Vaikka säännöllisestä silmälääkärin seurannasta ei ole annettu erityisiä suosituksia, lääkkeen määrääjien on tiedostettava silmään kohdistuvien vaikutusten mahdollisuus pitkäaikaisen altistuksen yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Nielemisvaikeudet

Nielemisvaikeus on Huntingtonin tautiin kuuluva oire. Dopaminergistä välitystä vähentävien lääkkeiden käytön yhteydessä on kuitenkin esiintynyt ruokatorven dysmotiliteettia ja nielemisvaikeuksia. Nielemisvaikeudet saattavat liittyä aspiraatiokeuhkokuumeeseen. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa tutkittavilla oli Huntingtonin tautiin liittyvä korea, nielemisvaikeuksia havaittiin 4 %:lla tetrabenatsiinia saaneista potilaista ja 3 %:lla lumeryhmän potilaista. Avoimessa 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa nielemisvaikeuksia havaittiin 10 %:lla ja avoimessa 80 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 8 %:lla tetrabenatsiinia saaneista potilaista. Joissakin tapauksissa nielemisvaikeudet liittyivät aspiraatiokeuhkokuumeeseen. Ei tiedetä, liittyvätkö tapahtumat hoitoon.

Maksan vajaatoiminta

Tetrabenatsiinin kerta-annoksen turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tyhjentävästi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokka A–C, pistemäärä ≥ 5), eikä tetrabenatsiinin toistuvasta annosta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ole tietoja. Maksan

vajaatoimintaa sairastavissa tutkittavissa (Child–Pugh-pistemäärä 5–9) tetrabenatsiinin metaboloituminen pääasiallisesti metaboliiteiksi, α - ja β -HTBZ:ksi, oli hidastunut ja altistus suurentunut sekä puoliintumisaika α - ja β -HTBZ-metaboliiteiksi pidentynyt (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaisia tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ei ole tehty. Tiedetään kuitenkin, että munuaistoiminta heikkenee iän myötä, mikä voi johtaa tetrabenatsiinin, α -HTBZ:n ja β -HTBZ:n puhdistuman pienenemiseen. Tutkimusten välisen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tetrabenatsiinin, α -HTBZ:n ja β -HTBZ:n puhdistuma pieneni iän myötä. Iän ja puhdistuman tilastollisen suhteen katsottiin olevan merkitsevä.

Laboratoriotutkimukset

Tetrabenatsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu merkitseviä muutoksia laboratorioarvoissa. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tetrabenatsiini suurensi jonkin verran alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuksien keskiarvoja lumeeseen verrattuna.

Pediatriset potilaat

Tetrabenatsiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät

Tetrabenatsiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa vakavien, hypertensiiviseen kriisiin johtavien yhteisvaikutusten riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). MAO:n estäjien käyttö pitää lopettaa vähintään 14 vuorokautta ennen tetrabenatsiinihoidon aloittamista.

Reserpiini

Tetrabenatsiinin ja reserpiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Reserpiini sitoutuu pysyvästi VMAT2:een ja sen vaikutusaika on useita päiviä. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta siirryttäessä reserpiinista tetrabenatsiiniin. Lääkärin on odotettava korean uusiutumista ennen tetrabenatsiinin antoa, jotta vältetään yliannostus ja keskushermoston serotoniini- ja norepinefriinipitoisuuksien huomattava depleetio. Koska reserpiinin vaikutukset voivat kestää pitkään, reserpiinihoidon lopettamisen ja tetrabenatsiinihoidon aloittamisen välisen ajan määrittämisen pitää perustua kliiniseen arvioon ja varovaisuuteen.

CYP2D6:n estäjät

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, että tetrabenatsiinin metaboliitit α -HTBZ ja β -HTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja. Jos tetrabenatsiinihoitoa saava potilas on saavuttanut vakaan annoksen (ks. kohta 4.2) ja hänen lääkitykseensä lisätään voimakas CYP2D6:n estäjä (kuten fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini, bupropioni), lisäys on tehtävä varoen ja on harkittava tetrabenatsiiniannoksen pienentämistä. Kohtalaisen voimakkaiden tai heikkojen CYP2D6:n vaikutusta ei tunneta. Voimakkaalla CYP2D6:n estäjällä paroksetiinilla tehdyssä kliinisessä yhteisvaikutustutkimuksessa α -HTBZ:n AUC kasvoi 3,4-kertaiseksi ja β -HTBZ:n AUC kasvoi 9,6-kertaiseksi. Käytettäessä voimakkaita CYP2D6:n estäjiä samanaikaisesti tetrabenatsiinin kanssa tetrabenatsiiniannos saa olla korkeintaan 25–50 mg vuorokaudessa.

Muut sytokromin P450 estäjät

In vitro -tutkimusten perusteella tetrabenatsiinilla tai β -HTBZ:lla ei odoteta olevan merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden P450:n estäjien tai indusoiden kanssa. Myös aktiivinen metaboliitti α -HTBZ

metaboloituu CYP1A2:n ja CYP3A4:n välityksellä *in vitro*; näiden entsyymien estäjillä ei ole tehty *in vivo* -tutkimuksia. Jos tetrabenatsiinihoitoa saava potilas on jo saavuttanut vakaan annoksen ja hänen lääkitykseensä lisätään voimakas CYP1A2:n estäjä (kuten siprofloksasiini, fluvoksamiini) tai CYP3A4:n estäjä (kuten ketokonatsoli, ritonaviiri), lisäys on tehtävä varoen. Annosta voi olla tarpeen pienentää, jos potilas on CYP2D6:n suhteen heikko metaboliisoija tai jos häntä hoidetaan samanaikaisesti CYP2D6:n estäjällä.

Levodopa

Tetrabenatsiini estää levodopan vaikutusta ja heikentää siten sen tehoa.

Samanaikainen psykoosilääkkeiden käyttö

Dopamiiniantagonistien ja tetrabenatsiinin samanaikainen käyttö voi pahentaa haittavaikutuksia, kuten QTc-ajan pitenemistä, pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää ja ekstrapyramidaalioireita.

Tetrabenatsiinin ja psykoosilääkkeiden (kuten haloperidoli, klooripromatsiini) tai dopamiinireseptorin salpaajien (kuten metoklopramidi) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa merkittävää dopamiinin depleetiota, ja potilaita on seurattava kliinisesti parkinsonismin kehittymisen varalta.

Verenpainetta alentavat lääkkeet ja beetasalpaajat

Tetrabenatsiinin ja verenpainetta alentavien lääkkeiden sekä beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi suurentaa ortostaattisen hypotension riskiä.

Yhteisvaikutukset keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa

Additiivisten sedatiivisten vaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon käytettäessä tetrabenatsiinia samanaikaisesti keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (kuten alkoholi, psykoosilääkkeet, hypnoottiset aineet ja opioidit).

Lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa

Tetrabenatsiinia on käytettävä varoen yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, mukaan lukien psykoosilääkkeet (kuten klooripromatsiini, tiordatsiini), antibiootit (kuten gatifloksasiini, moksifloksasiini) ja luokan IA tai III rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, prokaiiniamidi, amiodaroni, sotaloli) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

P-glykoproteiini

Terveille vapaaehtoisille tehty tutkimus osoitti, että tetrabenatsiini (25 mg kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan) ei vaikuttanut suoliston P-glykoproteiiniin. Tetrabenatsiini ei vaikuttanut digoksiiniin, P-glykoproteiinin substraatin, farmakokinetiikkaan. *In vitro* -tutkimukset eivät myöskään viitanneet siihen, että tetrabenatsiini tai sen metaboliitit olisivat P-glykoproteiinin indusioijia tai estäjiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tetrabenatsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä. Tetrabenatsiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Tetrabenatsiinin vaikutusta ihmisen synnytykseen ei tiedetä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö tetrabenatsiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tetrabenatsiini on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tetrabenatsiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotalla havaittiin kiimakierroon häiriöitä (ks. kohta 5.3). Tetrabenatsiini voi vaikuttaa naisen kykyyn tulla raskaaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tetrabenatsiinilla on kohtalainen tai huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaalle pitää kertoa, että tetrabenatsiini voi aiheuttaa uneliaisuutta ja vaikuttaa siten kykyyn suoriutua erityistä taitoa vaativista tehtävistä (kyky ajaa autoa ja käyttää koneita jne.). Vaikutuksen suuruus voi vaihdella annoksen ja yksilöllisen alttiuden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tetrabenatsiinia on annettu kliinisissä tutkimuksissa 773 yksittäiselle tutkittavalle ja potilaalle. Tetrabenatsiinialtistuksen olosuhteet ja kesto vaihtelivat huomattavasti. Osa tutkimuksista oli terveille vapaaehtoisille tehtyjä kliinisiä farmakologisia kerta- tai moniannostutkimuksia ja osa potilaille tehtyjä avoimia (n=259) ja kaksoissokkoutettuja (n=84) tutkimuksia.

Huntingtonin tautia sairastaville tehdyssä satunnaistetussa lumekontrolloidussa 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa haittavaikutukset olivat tetrabenatsiiniryhmässä yleisempiä kuin lumeryhmässä. Xenazinea annettiin 54 potilaalle (91 % potilaista), joista 49:llä ilmeni yksi tai useampia haittavaikutuksia milloin tahansa tutkimuksen aikana. Yleisimpiä haittavaikutuksia (esiintymistiheys yli 10 % ja vähintään 5 prosenttiyksikköä suurempi kuin lumeryhmässä) olivat sedaatio/uneliaisuus (31 % vs. 3 % lumeryhmässä), uupumus (22 % vs. 13 % lumeryhmässä), unettomuus (22 % vs. 0 % lumeryhmässä), masennus (19 % vs. 0 % lumeryhmässä), akatisia (19 % vs. 0 % lumeryhmässä) ja pahoinvointi (13 % vs. 7 % lumeryhmässä).

Annoksen suurentaminen lopetettiin tai tutkimuslääkkeen annosta pienennettiin yhden tai useamman haittavaikutuksen takia 28 potilaalla 54:stä (52 %) potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan tetrabenatsiinia. Näitä haittavaikutuksia olivat sedaatio (15 %), akatisia (7 %), parkinsonismi (4 %), masennus (3 %), ahdistuneisuus (2 %), uupumus (1 %) ja ripuli (1 %). Joillakin potilaista ilmeni useampi kuin yksi haittavaikutus, joten heidät on laskettu mukaan useammin kuin kerran. Masennus, uupumus, unettomuus, sedaatio/uneliaisuus, parkinsonismi ja akatisia saattavat olla annosriippuvaisia ja hävitä tai vähentyä annosta muutettaessa tai erityisen hoidon yhteydessä. Jos haittavaikutus ei häviä tai vähene, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä tetrabenatsiinihoidon keskeyttämisen syitä olivat masennus, sedaatio/uneliaisuus ja parkinsonismi/akatisia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset korjautuvat yleensä, kun hoito lopetetaan. Haittavaikutusten esiintymistiheys on mainittu, jos se on tiedossa, mutta joidenkin haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida täsmällisesti arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella.

Elinluokka	Haittavaikutus					
	hyvin yleinen	yleinen	melko harvinainen	harvina	hyvin harvinainen	tuntematon

<i>Elinluokka</i>	Haittavaikutus					
				n		
Infektiot					keuhkokuume	
Veri ja imukudos					leukopenia	
Psyykkiset häiriöt	masennus	kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, unettomuus, sekavuus			aggressio, viha, itsemurhaajatukset, itsemurhayritykset	ajan ja paikan tajun hämärtyminen, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					ruokahalun väheneminen, kuivuminen	ruokahalun lisääntyminen
Hermosto	akatisia, uneliaisuus, parkinsonismi, vapina, liiallinen syljeneritys				pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymä	ataksia, dystonia, muistinmenetys, huimaus
Silmät					okulogyriin kriisi, valonarkuus	
Sydän						sydämen harvalyöntisyys
Verisuonisto						posturaalinen hypotensio, verenpaine kriisi
Ruoansulatuselimistö						nielemisvaikeudet, pahoinvointi, oksentelu, keskiylävatsan kipu, ripuli, ummetus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos					ihottuma, kutina, nokkosihottuma	liikahikoilu
Sukupuolielimet ja rinnat						epäsäännöllinen kuukautiskierto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						uupumus, heikkous, alilämpö
Tutkimukset					painon lasku	hyperprolaktinemia, ALAT-arvon suureneminen, ASAT-arvon

<i>Elinluokka</i>	Haittavaikutus					
						suureneminen, painon nousu
Vammat ja myrkytykset					kaatuminen	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ekstrapyramidaalioireet

Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa satunnaistetussa tutkimuksessa ilmoitettiin akatisiaa (hyperkinesia, levottomuus mukaan lukien) 10 potilaalla (19 %), jotka saivat tetrabenatsiinia (n=54). Samassa tutkimuksessa ilmoitettiin ekstrapyramidaalitapahtumia (parkinsonismi, mukaan lukien kävelyn ja tasapainon vaikeudet sekä hidaslääkisyys; dystonia) 8:lla tetrabenatsiinia saaneella potilaalla (15 %). Mitä tahansa ekstrapyramidaalioireita ilmoitettiin 18 potilaalla (33 %), mutta lumeryhmässä (n=30) niitä ei ilmoitettu lainkaan (ks. kohta 4.4).

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on hengenvaarallinen tila, jota on ilmoitettu hyvin harvoin tetrabenatsiinihoitoa saaneilla potilailla. Oireyhtymä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita ovat hyvin korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epävakaus (sykkeen tai verenpaineen vaihtelut, takykardia, erittäin runsas hikoilu, ja sydämen rytmihäiriöt). Kreatiniinifosfokinaasiarvojen suurenemista, myoglobiinivirtsaisuutta, rabdomyolyyssia ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa voi myös esiintyä. Epäiltäessä pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää tetrabenatsiinihoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava asianmukainen tukihoido (ks. kohta 4.4).

Masennus ja itsemurhakäyttäytyminen

Huntingtonin koreaa sairastaville tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ilmoitettiin masennusta tai masennuksen pahentumista haittavaikutuksena 10 potilaalla 54:stä (19 %) tetrabenatsiinia saaneesta potilaasta, mutta ei yhdelläkään lumeryhmän 30 potilaasta. Kahdessa avoimessa tutkimuksessa (toisessa tutkimuksessa 29 potilasta sai tetrabenatsiinia enintään 48 viikon ajan ja toisessa tutkimuksessa 75 potilasta sai tetrabenatsiinia enintään 80 viikon ajan) masennusta / masennuksen pahenemista ilmeni 35 %:lla potilaista. Tetrabenatsiinilla tehdyssä Huntingtonin koreaa koskevissa tutkimuksissa (n=187) yksi potilas teki itsemurhan, yksi yritti itsemurhaa ja kuudella oli itsemurha-ajatuksia. Huntingtonin koreaa sairastavilla on kuitenkin suurentunut itsemurhariski masennusta mittaavan asteikon pistemäärästä riippumatta. Tetrabenatsiiniin liittyvää itsemurha-ajatuksien/itsemurhakäyttäytymisen täsmällistä riskiä ei voida arvioida (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Uneliaisuus

Uneliaisuus on tetrabenatsiinin yleisin annosta rajoittava haittavaikutus. Huntingtonin koreaa sairastaville tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa uneliaisuutta todettiin 17 potilaalla 54:stä (31 %) tetrabenatsiinihoitoa saaneessa ryhmässä ja yhdellä potilaalla (3 %) lumeryhmässä. Tetrabenatsiiniannoksen suurentaminen keskeytettiin ja/tai annosta pienennettiin uneliaisuuden takia 15 potilaalla 54:stä (28 %). Yhtä tapausta lukuun ottamatta tetrabenatsiiniannoksen pienentäminen vähensi sedaatiota. 48 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa uneliaisuutta todettiin 17 %:lla tetrabenatsiinihoitoa saaneista ja 80 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 57 %:lla tetrabenatsiinihoitoa. Joillakin potilailla uneliaisuutta ilmeni suosittelua annostusta pienemmillä annoksilla (ks. kohta 4.4).

Laboratoriotutkimukset

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin tetrabenatsiinia 25 mg, prolaktiinin plasman huippupitoisuus suureni 4–5-kertaiseksi. Plasman prolaktiinipitoisuuden muutoksia ei mitattu tetrabenatsiinin klinisen kehitysohjelman aikana.

Tetrabenatsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu merkitseviä muutoksia laboratorioarvoissa. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tetrabenatsiini suurensi jonkin verran alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuksien keskiarvoja lumeeseen verrattuna.

Pediatriset potilaat

Tetrabenatsiinia ei ole tarkoitettu pediatrisille potilaille. Turvallisuustietoja käytöstä lapsille ja nuorille ei ole.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tetrabenatsiinin yliannostuksen merkkejä voivat olla akuutti dystonia, okulogyriininen kriisi, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, hikoilu, alilämpö, hypotensio, sekavuus, harha-aistimukset, sedaatio, punoitus ja vapina.

Hoito koostuu yleisistä toimista, joita käytetään minkä tahansa keskushermostoa lamaavan aineen yliannostuksen yhteydessä. Yleisiä tukevia ja oireenmukaisia toimia suositellaan. Sydämen rytmiä ja vitaalimerkkejä pitää seurata. Yliannostuksen hoidossa on aina otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa useita lääkkeitä samanaikaisesti. Lääkehiilen annosta voi olla hyötyä, jos se annetaan pian yliannostuksen jälkeen. Lääkärin on harkittava yhteydenottoa Myrkytystietokeskukseen hoidettaessa yliannostusta.

Hemodialyysin tehoa tetrabenatsiiniin tai sen α -HTBZ- ja β -HTBZ-metaboliitteihin ei ole tutkittu. Tetrabenatsiinin ensikierron metabolia maksassa on nopea ja huomattava. On mahdollista, että tetrabenatsiinin ja sen pääasiallisten metaboliittien suuri jakautumistilavuus ja kohtalainen (~60 %) sitoutuminen proteiineihin eivät pienennä lääkeaineen plasmapitoisuutta riittävästi yliannostustapauksessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX06
Tetrabenatsiini on bentsyylikinoliiniin synteettinen johdos.

Vaikutusmekanismi

In vitro -tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiini estää palautuvasti ihmisen vesikulaaarista monoamiinien kuljetusproteiini-2:ta (VMAT2) ($K_i \approx 100$ nM), mikä vähentää monoamiinien ottoa synapsirakkuloihin ja aiheuttaa monoamiinivarastojen deplektiota. VMAT2:ta on lähinnä keskushermoston synapsirakkuloiden ulkoisessa solukalvossa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että α -HTBZ:lla (dihydrotetrabenatsiinilla), tetrabenatsiinin pääasiallisella aktiivisella metaboliitilla, on samanlainen affiniteetti ja merkitsevämpi selektiivisyys VMAT2:n suhteen. Koska tetrabenatsiinin

metabolia on hyvin nopea, suurin osa farmakologisesta vaikutuksesta välittyy todennäköisesti α -HTBZ:n kautta. β -HTBZ ei sitoudu VMAT2-proteiiniin.

Synaptisella tasolla tetrabenatsiini aiheuttaa monoamiinien palautuvaa depleetiota presynaptisissa rakkuloissa. Tetrabenatsiini aiheuttaa ensisijaisesti dopamiinin depleetiota ja vaikuttaa vähäisemmässä määrin muihin monoamiineihin (noaradrenaliiniin ja serotoniiniin). Tetrabenatsiinin kerta-annoksen hermoston välittäjäaineiden depleetiota aiheuttava vaikutus on palautuva ja kestää vain muutaman tunnin. Tältä osin tetrabenatsiini eroaa reserpiinista, joka aiheuttaa pitkäaikaista monoamiinin depleetiota.

Tetrabenatsiinilla on vähäinen sitoutumisaffiniteetti dopamiinin D2-reseptoriin *in vitro* ($K_i = 2100$ nM).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerta-annoksena annetun 25 tai 50 mg:n tetrabenatsiiniannoksen vaikutusta QT-aikaan tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaihtovuoroisessa terveille vapaaehtoisille miehille ja naisille tehdyssä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa moksifloksasiinia käytettiin positiivisena kontrollina. 50 mg:n tetrabenatsiiniannos pidensi QTc-aikaa keskimäärin noin 8 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 5,0, 10,4 millisekuntia). Lisätiedot viittaavat siihen, että CYP2D6:n esto ei voimista QTc-aikaan kohdistuvaa vaikutusta terveissä koehenkilöissä, jotka saivat 50 mg tetrabenatsiinia kerta-annoksena. Tätä suuremman tetrabenatsiini- tai metaboliittituksen vaikutuksia ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Tetrabenatsiini tai sen metaboliitit sitoutuvat melaniinia sisältäviin kudoksiin ja saattavat kertyä niihin ajan mittaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tetrabenatsiinin teho Huntingtonin tautiin liittyvän korean hoidossa vahvistettiin pääasiassa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (#103.004), johon osallistui 84 jalkeilla olevaa potilasta, joilla oli todettu Huntingtonin tauti (54 potilasta satunnaistettiin saamaan tetrabenatsiinia ja 30 potilasta saamaan lumetta). Huntingtonin taudin diagnoosi perustui sukuhistoriaan, neurologiseen tutkimukseen ja geneettiseen testaukseen. Hoidon kesto oli 12 viikkoa ja se koostui 7 viikkoa kestäneestä annostitusjaksosta ja 5 viikkoa kestäneestä ylläpitojaksosta, jonka jälkeen oli 1 viikon pituinen washout-jakso. Tetrabenatsiinin aloitusannos oli 12,5 mg/vrk, ja annosta nostettiin 12,5 mg viikon välein, kunnes korea saatiin tyydyttävästi hallintaan, potilaalla ilmeni sietämättömiä haittavaikutuksia tai saavutettiin enimmäisannos 100 mg/vrk.

Pääasiallinen tehoa koskeva päätapahtuma oli Total Chorea Score -pistemäärä, joka on osa UHDRS-asteikkoa (Unified Huntington's Disease Rating Scale). Tällä mittarilla koreaa arvioidaan asteikolla 0–4 (0 kuvaa tilannetta, jossa koreaa ei ole) seitsemän ruumiinosan osalta. Sisäänottokriteerinä oli Total Chorea Score (TCS) ≥ 10 (mediaani 14 pistettä). Hoitoryhmässä TCS-pistemäärä pieneni arviolta 5,0 yksikköä ylläpitohoidon aikana (viikkojen 9 ja 12 pistemäärien keskiarvo lähtötilanteeseen verrattuna) ja lumeryhmässä arviolta 1,5 yksikköä. Hoitovaikutus oli 3,5 yksikköä, mikä oli tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuksessa 1 tetrabenatsiinia saaneiden TCS-arvot olivat viikon 13 seurannassa (viikko tutkimushoidon lopettamisen jälkeen) palautuneet lähtötasolle. Yksi tetrabenatsiiniryhmän potilaista teki itsemurhan tutkimuksen aikana. Masennusta tai masennuksen pahentumista ilmoitettiin 8:lla 54:stä tetrabenatsiinia saaneesta potilaasta, mutta ei yhdelläkään lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.8).

Kolmekymmentä potilasta, jotka olivat saaneet tetrabenatsiinihoitoa avoimessa tutkimuksessa vähintään kahden kuukauden ajan, osallistui lumekontrolloituun vieroitustutkimukseen (#103.005). Korea alkoi uudelleen muutaman päivän kuluttua tetrabenatsiinihoidon lopettamisesta. Vaikka tutkimus epäonnistui, koska tutkimussuunnitelmaa ei noudatettu, eikä vertailussa saavutettu tilastollista merkitsevyyttä ($p=0.1$), arvioitu hoitovaikutus oli samanlainen kuin tutkimuksessa 1 (noin

3,5 yksikköä). Lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia tai rebound-ilmiöön tai vieroitusoireyhtymään liittyviä oireita ei ilmoitettu.

Pediatriset potilaat

Lastenlääkekomitea / Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Huntingtonin taudin hoitoon tarkoitettujen valmisteiden käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa, koska tautia ei normaalisti esiinny pediatrisilla potilailla. Tästä syystä pediatrisille potilaille tehdyt tutkimukset eivät ole oleellisia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetusta tetrabenatsiinista imeytyy vähintään 75 %. Suun kautta otetun 12,5–50 mg:n annoksen jälkeen plasman tetrabenatsiinipitoisuus on yleensä alla havaitsemisrajan, koska tetrabenatsiinin ensikierron metabolia karbonyylireduktaasin välittämäksi aktiiviseksi metaboliitiksi α -dihydrotetrabenatsiiniksi (α -HTBZ) ja inaktiiviseksi metaboliitiksi β -dihydrotetrabenatsiiniksi (β -HTBZ) on nopea ja huomattava. α -HTBZ:n ja β -HTBZ:n huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluessa annosta.

Tutkimuksissa, joissa selvitettiin ruuan vaikutusta tetrabenatsiinin biologiseen hyötyosuuteen, tutkittaville annettiin kerta-annos tetrabenatsiinia joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Ruualla ei ollut vaikutusta α -HTBZ:n tai β -HTBZ:n keskimääräiseen plasmapitoisuuteen, C_{max} -arvoon eikä plasmapitoisuuden aikakäyrän alle jäävään pinta-alaan (AUC). Näin ollen tetrabenatsiini voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Suun kautta annetun 12,5–50 mg:n tetrabenatsiiniannoksen jälkeen HTBZ-metaboliittien huippupitoisuudet plasmassa ja AUC-arvot suurenivat suhteessa annokseen, mikä viittaa lineaariseen kinetiikkaan. Tetrabenatsiinin pitoisuudet eivät yleensä ole todettavissa. Ihmisille tehtyjen PET-tutkimusten tulosten mukaan radioaktiivisuus jakautuu nopeasti aivoihin, kun ^{11}C -merkittyä tetrabenatsiinia tai α -HTBZ:aa annetaan injektiona laskimoon. Sitoutuminen on runsainta aivojuoviossa ja vähäisintä aivokuoressa.

Eläinkokeet viittaavat siihen, että jakautuminen kudoksiin on huomattavaa. Tetrabenatsiinin, α -HTBZ:n ja β -HTBZ:n sitoutumista proteiineihin *in vitro* tutkittiin ihmisen plasmassa pitoisuuksilla 50–200 ng/ml. Tetrabenatsiinin sitoutuminen proteiineihin oli 82–85 %, α -HTBZ:n sitoutuminen 60–68 % ja β -HTBZ:n sitoutuminen 59–63 %. α -HTBZ- ja β -HTBZ-metaboliitit sitoutuvat pääasiassa albumiiniin. Kliininen populaatiofarmakokineettinen mallinnus viittaa siihen, että α -HTBZ:n ja β -HTBZ jakautuvat laajasti elimistöön.

Biotransformaatio

Suun kautta ihmiselle annetulla tetrabenatsiinilla on ainakin 19 tunnistettua metaboliittia. α -HTBZ, β -HTBZ ja 9-desmetyyli- β -HTBZ ovat merkittävimmit verenkierrossa tavattavat metaboliitit, jotka metaboloituvat edelleen sulfaatti- tai glukuronidikonjugaateiksi. α -HTBZ ja β -HTBZ muodostuvat karbonyylireduktaasin välityksellä pääasiassa maksassa. α -HTBZ metaboloituu O-dealkylaation kautta 9-desmetyyli- α -HTBZ:ksi CYP450-entsyymien, joista pääasiassa CYP2D6:n ja jossain määrin myös CYP1A2:n välityksellä. α -HTBZ metaboloituu CYP3A4:n välityksellä yhdeksi tai useammaksi hydroksyyli metaboliitiksi *in vitro*. On kuitenkin epäselvää, onko tämä reitti kliinisesti merkityksellinen *in vivo*. β -HTBZ metaboloituu O-dealkylaation kautta 9-desmetyyli- β -HTBZ:ksi pääasiassa CYP2D6:n välityksellä.

In vitro -tutkimukset eivät viittaa siihen, että tetrabenatsiini, α -HTBZ tai β -HTBZ todennäköisesti estäisivät kliinisesti merkityksellisesti CYP2D6-, CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1- tai CYP3A-entsyymiä. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, ettei tetrabenatsiini eivätkä sen α - tai β -HTBZ-metaboliitit todennäköisesti estä kliinisesti merkityksellisesti CYP1A2-, CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- tai CYP2C19-entsyymiä.

Tetrabenatsiini ja sen α - tai β -HTBZ-metaboliitit eivät todennäköisesti ole P-glykoproteiinin substraatteja tai estäjiä kliinisesti merkityksinä pitoisuuksina *in vivo*. Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden kuljettajaproteiinien kanssa ei ole tutkittu.

Ihmisessä β -HTBZ, merkittävin verenkierrossa tavattava metaboliitti, metaboloituu edelleen 9-desmetyyli- β -HTBZ:ksi. Reseptoreihin sitoutumista selvittävät tutkimukset viittaavat siihen, että se ei vaikuta VMAT-reseptoreihin, mutta saattaa mahdollisesti vaikuttaa joihinkin dopamiini-, sigma- ja α -adrenergisiin reseptoreihin. 9-desmetyyli- β -HTBZ-metaboliitin mahdollista vaikutusta muihin lääkeaineisiin selvittäviä metaboliititutkimuksia ei ole tehty *in vitro*.

Eliminaatio

Suun kautta annettu tetrabenatsiini metaboloituu huomattavasti maksassa, ja metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. α -HTBZ:n puoliintumisaika on 7 tuntia, β -HTBZ:n puoliintumisaika 5 tuntia ja 9-desmetyyli- β -HTBZ:n puoliintumisaika 12 tuntia. Massatasetutkimuksessa, jossa tetrabenatsiinia annettiin 6 terveelle vapaaehtoiselle, noin 75 % annoksesta erittyi virtsaan ja ulosteesta löytyi noin 7–16 % annoksesta. Ihmisen virtsasta ei ole löydetty muuttumatonta tetrabenatsiinia. Virtsaan erittyneen α -HTBZ:n tai β -HTBZ:n määrä vastasi alle 10 %:a annetusta annoksesta. Suurin osa virtsaan erittyvistä metaboliiteista on verenkierrossa tavattavia metaboliitteja, myös HTBZ-metaboliittien sulfaatti- ja glukuronidikonjugaatteja sekä oksidatiivisen metabolian kautta syntyviä aineenvaihduntatuotteita.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta tetrabenatsiinin ja sen pääasiallisten metaboliittien farmakokineettisiin ominaisuuksiin, 6 terveelle tutkittavalle ja 6 samanikäiselle tutkittavalle, joilla oli maksan vajaatoiminta ja joiden Child–Pugh-pistemäärä oli 5–9, annettiin 25 mg:n kerta-annos tetrabenatsiinia. Tetrabenatsiinia havaitaan vain hyvin pieniä määriä sellaisten potilaiden plasmassa, joiden maksan toiminta on normaali, mutta maksan vajaatoimintaa sairastavilla tetrabenatsiini on havaittavissa plasmassa ja sen keskimääräinen puoliintumisaika $t_{1/2}$ on 17,5 tuntia. Maksan vajaatoimintaa sairastavissa tetrabenatsiinin pääasiallisten metaboliittien α - ja β -HTBZ:n C_{max} pieneni keskimäärin < 10 %, keskimääräinen T_{max} oli 1,75 tuntia ja α - ja β -HTBZ:n AUC-arvot suurenvivat noin 35 %. Lisäksi keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2}$ piteni α -HTBZ:n osalta noin 10 tuntiin ja β -HTBZ:n osalta noin 8,5 tuntiin. Maksan vajaatoimintaa sairastavissa tetrabenatsiinin näennäinen metaboloituminen α - ja β -HTBZ:ksi oli hidastunut, systeeminen kokonaisaltistus suurentunut sekä eliminaation puoliintumisaika α - ja β -HTBZ:ksi pidentynyt (merkittävästi potilailla, joiden Child–Pugh-pistemäärä oli 9), mahdollisesti tetrabenatsiinin heikomman ensikierron ja systeemisen metabolian ja pääasiallisten metaboliittien pienentyneen puhdistuman vuoksi. Tetrabenatsiinin toistuvasta annosta maksan vajaatoimintaa sairastaville (Child–Pugh-luokka A–C, pistemäärä ≥ 5) (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4) ei ole tietoja. Suurentuneen tetrabenatsiini- ja metaboliittitistuksen tehoa ja turvallisuutta ei tunneta, eikä tetrabenatsiinin turvallista käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastaville ole voitu varmistaa. Tetrabenatsiini on vasta-aiheista maksan vajaatoimintaa sairastaville.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeissa tutkimuksissa todetut suun kautta annetun tetrabenatsiinin vaikutukset liittyivät monoamiinien, kuten serotoniinin ja noradrenaliinin, varastojen depleetioon. Vaikutus kohdistuu pääasiassa aivoihin. Aivojen amiineihin kohdistuvien vaikutusten on arveltu selittävän tetrabenatsiinin ihmiseen kohdistuvat kliiniset vaikutukset. Yleisiä oireita olivat vähentynyt aktiivisuus, letargia, karsastus tai silmien sulkeutuminen. Havaitut vaikutukset olivat pääasiassa farmakologisia, kuten sedaatio, ja niitä pidettiin annosta rajoittavina.

Tetrabenatsiinin geenitoksisuutta on tutkittu bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiotesteissä ja nisäkässoluissa *in vitro* ja *in vivo*. Tetrabenatsiini ei aiheuttanut DNA:n pistemutaatioita sytotoksisina pitoisuuksina *in vitro*, mutta se aiheutti kromosomipoikkeavuuksia kokeissa käytetyissä

nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa ja keuhkosoluissa). Tetrabenatsiini ei ollut geenitoksinen urosrottien ja -hiirien luuytimen mikrotumatestissä *in vivo*.

Tetrabenatsiini ei ollut karsinogeeninen tai onkogeeninen rotilla ja hiirillä tehdyissä *in vivo* - tutkimuksissa.

Tetrabenatsiini ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen *in vivo* -kokeissa. Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä rotilla selvittävässä tutkimuksessa, jossa käytettiin kliinisessä käytössä havaittuja altistuksia pienempää systeemistä altistusta, ei havaittu tiineyteen tai sikiön henkiinjäämiseen kohdistuvia vaikutuksia. Naarasrottien kiimakierto pitenee ja hedelmällisyys viivästyi. Tetrabenatsiini ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen. Tetrabenatsiini ei ollut embryotoksinen eikä teratogeeninen rotissa eikä kaneissa. Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa havaittiin vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä. Tutkimuksissa havaittujen vaikutusten arvioidaan olevan epäsuoria ja johtuvan emon hoivan riittämättömyydestä, mutta tetrabenatsiinin suoria vaikutuksia poikasiin ei voida sulkea pois.

Tetrabenatsiini tai sen metaboliitit sitoutuvat pigmentillisten rottien melaniinia sisältäviin kudoksiin (esimerkiksi silmiin, ihoon ja karvaan). Kun radioaktiivisesti merkittyä tetrabenatsiinia annettiin kerta-annoksena suun kautta, radioaktiivisuutta havaittiin silmissä ja karvassa vielä 21 vuorokauden kuluttua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Talkki
Magnesiumstearaatti
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

Avatun pakkauksen kesto aika: 3 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Valkoinen HDPE-pullo, jossa on valkoinen lapsiturvallinen polypropeenikorkki, pakattuna pahvirasiaan.

Pakkauskoko: 112 tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31115

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.03.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xenazine 25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg tetrabenazin.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller även 64 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Gulaktig, cylindrisk tablett med fasad kant, 7 mm i diameter, märkt med "CL25" på ena sidan och skåra på den andra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Huntingtons korea hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Dosering och administreringsätt varierar och rekommendationerna är endast en vägledning. Behandlingen bör övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av hyperkinetiska störningar.

Startdosen är 12,5 mg en gång om dagen under den första veckan. Dosen är 12,5 mg två gånger om dagen under den andra veckan och 12,5 mg tre gånger om dagen under den tredje veckan. Den dagliga dosen ska ökas med steg om 12,5 mg i daglig dos med en veckas intervall.

Den optimala individuella dosen varierar vanligtvis mellan 25–100 mg/dag uppdelat på två eller tre doser. Den maximala dagliga dosen är 100 mg. En daglig dos på mer än 50 mg bör ges uppdelat på tre doser. Den maximala rekommenderade engångsdosen är 37,5 mg.

Om biverkningar som akatisi, parkinsonism, depression, sömnlöshet, ångest eller sedering inträffar ska dosökningen avbrytas och dosen minskas. Om biverkningen inte upphör bör det

övervägas att avbryta behandlingen med tetrabenazin eller påbörja annan specifik behandling (t.ex. antidepressiva medel).

Om ingen förbättring uppstår med den maximala dosen inom sju dagar är det osannolikt att läkemedlet är till nytta för patienten och därmed är det inte värt att öka dosen eller förlänga behandlingstiden.

Äldre

Inga formella studier har utförts på äldre och farmakokinetiska data är ofullständiga. Tetrabenazin har administrerats till äldre patienter med standarddoser utan uppenbara negativa effekter. Däremot är Parkinsonliknande biverkningar relativt vanliga hos dessa patienter, vilket kan begränsa dosen.

Pediatrisk population

Det är inte relevant att använda tetrabenazin i den pediatrika populationen för behandling av Huntingtons sjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Tetrabenazin är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5 eller klass A-C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med måttligt (kreatininclearance på ≥ 30 till < 50 ml/min) eller gravt (kreatininclearance på < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dosen titreras försiktigt för att säkerställa en balans mellan en minskning av korea och eventuella biverkningar (se avsnitt 4.4).

CYP2D6-polymorfism

Patienter som behöver doser över 50 mg per dag bör, om kliniskt indicerat, övervägas för genotypning av CYP2D6 för att fastställa om patienten är en långsam metaboliserare (se avsnitt 4.5).

Långsamma metaboliserare

Den maximala rekommenderade dagliga dosen för patienter som identifierats som långsamma metaboliserare av CYP2D6 bör inte överstiga 50 mg och den maximala rekommenderade engångsdosen är 25 mg.

Snabba och medelsnabba metaboliserare

Snabba och medelsnabba metaboliserare av CYP2D6 kan behöva en dos av tetrabenazin på över 50 mg per dag för att minska korea. Dosen bör titreras upp långsamt med en veckas intervall före varje ökning av den dagliga dosen med 12,5 mg. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 100 mg och den maximala rekommenderade engångsdosen är 37,5 mg.

Administreringsätt

Tabletterna tas oralt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Suicidalitet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

- Obehandlad eller otillräckligt behandlad depression (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Amning.
- Användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5 och 4.8).
- Nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B och C, poäng ≥ 5) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).
- Användning av reserpin under de senaste 20 dagarna (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Parkinsonism och hypokinesi-rigiditetssyndrom.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosen av tetrabenazin ska titreras för att bestämma den lämpligaste dosen för varje patient. *In vitro*- och *in vivo*-studier tyder på att metaboliterna av tetrabenazin, α -HTBZ och β -HTBZ, är substrat för CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Därför kan doseringen påverkas av patientens CYP2D6-metaboliseringsstatus och samtidig medicinering med starka CYP2D6-hämmare (se avsnitt 4.5). I början av behandlingen ska dosen ökas långsamt under flera veckor för att möjliggöra identifiering av en dos som minskar korea och som tolereras väl (se avsnitt 4.2). Om biverkningarna inte upphör eller minskar bör utsättning av tetrabenazin övervägas. När en stabil dos har uppnåtts ska behandlingen omprövas regelbundet mot bakgrund av patientens underliggande tillstånd och samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Depression/suicidalitet

Tetrabenazin kan orsaka depression eller förvärra redan existerande depression. Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som tar läkemedlet. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med tidigare depression, självmordsförsök eller självmordstankar i anamnesen (se även avsnitt 4.3). Tetrabenazin är kontraindicerat hos patienter som är suicidala eller som har otillräckligt behandlad depression (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienterna bör övervakas noggrant med avseende på uppkomst av sådana biverkningar och patienter och deras vårdgivare bör informeras om riskerna och uppmanas att omedelbart informera sin läkare om eventuella problem.

Om depression eller självmordstankar uppträder kan de hanteras genom att minska dosen av tetrabenazin och/eller påbörja antidepressiv behandling. Om depressionen eller självmordstankarna är svåra eller ihållande bör utsättning av tetrabenazin och insättning av antidepressiv behandling övervägas.

Ilska och aggression

Det finns en potentiell risk för ilska och aggressivt beteende hos patienter som behandlas med tetrabenazin och som har depression eller andra psykiska sjukdomar i anamnesen.

Parkinsonism

Tetrabenazin är kontraindicerat hos patienter med parkinsonism (se avsnitt 4.3). Tetrabenazin kan inducera parkinsonism och förvärra befintliga symptom på Parkinsons sjukdom. Dosen av tetrabenazin bör justeras i enlighet med det kliniska svaret så att biverkningarna minimeras.

Tardiv dyskinesi

Tetrabenazin orsakar brist på monoaminer i det centrala nervsystemet vilket kan orsaka extrapyramidala symptom och, i teorin, orsaka tardiv dyskinesi hos människor.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats mycket sällan hos patienter som behandlas med tetrabenazin. Detta kan uppträda kort efter påbörjad behandling, efter ändringar i dosering eller efter långvarig behandling. Kliniska symtom på malignt neuroleptikasyndrom är hyperpyrex, muskelstelhet, förändrad mental status och autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, kraftig svettning och hjärtrytmrubbningar). Därutöver kan förhöjda halter av kreatininfosfokinas, myoglobinuri, rabdomyolys och akut njursvikt förekomma. Vid misstanke om malignt neuroleptikasyndrom ska behandlingen med tetrabenazin avbrytas omedelbart och lämplig stödjande behandling påbörjas. Om patienten behöver behandling med tetrabenazin efter återhämtning från malignt neuroleptikasyndrom bör eventuellt återupptag av behandlingen övervägas noggrant. Patienten skall övervakas noggrant eftersom återfall av malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats.

Förlängning av Qtc-intervall

Tetrabenazin orsakar en liten ökning (upp till cirka 8 msek) i det korrigerade QT-intervallet. Tetrabenazin bör användas med försiktighet tillsammans med andra läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet och hos patienter med medfött långt QT-syndrom eller med hjärtarytmi i anamnesen (se avsnitt 4.5 och 5.1) eller om tillstånd som orsakar elektrolytrubbningar såsom hypokalemi uppstår.

Hjärtsjukdom

Tetrabenazin har inte utvärderats hos patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt eller instabil hjärtsjukdom.

Akatisi, rastlöshet och agitation

Patienter som behandlas med tetrabenazin ska övervakas med avseende på förekomst av akatisi samt även för tecken och symtom på rastlöshet och agitation eftersom dessa kan vara tecken på utveckling av akatisi. Om patienten utvecklar akatisi bör dosen av tetrabenazin minskas. Hos vissa patienter kan behandlingen behöva avbrytas.

Sedering och somnolens

Sedering är den vanligaste dosbegränsande biverkningen av tetrabenazin. Patienter bör varnas för att utföra aktiviteter som kräver mental uppmärksamhet, såsom att köra bil eller använda maskiner, tills de står på en underhållsdos av tetrabenazin och vet hur läkemedlet påverkar dem.

Ortostatisk hypotoni

Tetrabenazin kan orsaka postural hypotoni vid terapeutiska doser. Symtom kan vara postural yrsel och svimning. Detta bör beaktas hos patienter som kan vara sårbara för hypotoni eller dess effekter. Övervakning av vitala tecken i stående ställning bör övervägas hos patienter som är sårbara för hypotoni.

Hyperprolaktinemi

Tetrabenazin ökar prolaktinkoncentrationen i serum hos människor. Efter administrering av 25 mg till friska försökspersoner ökade de maximala prolaktinkoncentrationerna i plasma 4- till 5-faldigt. Vävnadsodlingsexperiment visar att cirka en tredjedel av human bröstcancer är prolaktinberoende *in vitro*, en faktor som kan ha betydelse om behandling med tetrabenazin övervägs för en patient med tidigare upptäckt bröstcancer. Även om amenorré, galaktorré, gynekomasti och impotens kan orsakas av förhöjda koncentrationer av prolaktin i serum är den kliniska betydelsen av förhöjda prolaktinkoncentrationer i serum okänd hos de flesta patienter.

Kronisk ökning av prolaktinkoncentrationerna i serum (även om detta inte har utvärderats under utvecklingsprocessen för tetrabenazin) har associerats med låga nivåer av östrogen och ökad risk för osteoporos. Om det finns en klinisk misstanke om symptomatisk hyperprolaktinemi bör lämpliga laborietester utföras och utsättning av tetrabenazin övervägas.

Bindning till melaninnehållande vävnader

Eftersom tetrabenazin eller dess metaboliter binder till melaninnehållande vävnader kan det ackumuleras i dessa vävnader över tid. Detta ökar risken för att tetrabenazin ska orsaka toxicitet i dessa vävnader efter långvarig användning. Den kliniska relevansen av tetrabenazins bindning till melaninnehållande vävnader är okänd. Även om det inte finns några särskilda rekommendationer för periodisk kontroll av ögonen bör forskrivare vara medvetna om risken för effekter på ögonen efter långvarig exponering (se avsnitt 5.1).

Dysfagi

Dysfagi är en del av Huntingtons sjukdom. Läkemedel som minskar dopaminerg transmission har dock associerats med esofagusmotilitetsstörningar och dysfagi. Dysfagi kan vara associerad med aspirationspneumoni. I en 12-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter med korea associerad med Huntingtons sjukdom observerades dysfagi hos 4 % av tetrabenazinbehandlade patienter och hos 3 % av placebobehandlade patienter. I 48-veckors och 80-veckors öppna studier observerades dysfagi hos 10 % respektive 8 % av tetrabenazinbehandlade patienter. Några av fallen av dysfagi var förknippade med aspirationspneumoni. Huruvida dessa händelser var relaterade till behandlingen är okänt.

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och farmakokinetiken för en engångsdos av tetrabenazin har inte fullständigt utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A-C, poäng ≥ 5) och det finns inga data om upprepade doser av tetrabenazin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Hos patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5–9) minskade omvandlingshastigheten av tetrabenazin till dess primära metaboliter, α - och β -HTBZ, och exponeringen och halveringstiden för α - och β -HTBZ ökade (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Det är dock känt att det sker en minskning av njurfunktionen med stigande ålder, vilket kan leda till minskad clearance av tetrabenazin, α -HTBZ och β -HTBZ. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys med överkorsningsdesign minskade clearance för tetrabenazin, α -HTBZ och β -HTBZ med stigande ålder. Det statistiska sambandet mellan ålder och clearance ansågs signifikant.

Laborietester

Inga signifikanta förändringar i laborievärden rapporterades i kliniska prövningar med tetrabenazin. I kontrollerade kliniska prövningar orsakade tetrabenazin en liten genomsnittlig ökning av laborievärden för alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) jämfört med placebo.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för tetrabenazin hos barn har inte fastställts.

Laktos

Patienter med sällsynta, ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare

Tetrabenazin ska inte administreras tillsammans med MAO-hämmare på grund av risken för eventuella allvarliga interaktioner som resulterar i hypertensiv kris (se avsnitt 4.3). Det bör gå minst 14 dagar mellan utsättandet av en MAO-hämmare och insättning av behandling med tetrabenazin.

Reserpin

Samtidig användning av tetrabenazin och reserpin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Reserpin binder irreversibelt till VMAT2 och dess effekt varar i flera dagar. Försiktighet bör därför iaktas vid byte från reserpin till tetrabenazin. Läkare bör vänta tills korea återkommer innan administrering av tetrabenazin för att undvika överdosering och omfattande brist på serotonin och noradrenalin i det centrala nervsystemet. Eftersom effekten av reserpin kan förlängas bör klinisk bedömning och försiktighet iaktas med avseende på tiden mellan utsättning av reserpin och start av behandling med tetrabenazin.

CYP2D6-hämmare

In vitro- och *in vivo*-studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -DTBZ och β -DTBZ är substrat för CYP2D6. Försiktighet bör iaktas vid tillägg av en stark CYP2D6-hämmare (såsom fluoxetin, paroxetin, kinidin, bupropion) till behandlingen av en patient som redan får en stabil dos av tetrabenazin (se avsnitt 4.2). En minskning av tetrabenazindosen bör övervägas. Effekten av måttliga eller svaga CYP2D6-hämmare är okänd. I en klinisk interaktionsstudie med paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, ökade AUC för α -HTBZ och β -HTBZ 3,4 respektive 9,6 gånger. När starka CYP2D6-hämmare används samtidigt med tetrabenazin bör dosen av tetrabenazin inte överstiga 25-50 mg dagligen.

Andra cytokrom P450-hämmare

Baserat på *in vitro*-studier förväntas ingen kliniskt signifikant interaktion mellan tetrabenazin eller β -HTBZ och andra P450-hämmare eller -inducerare. Även den aktiva metaboliten α -HTBZ metaboliseras av CYP1A2 och CYP3A4 *in vitro*; *in vivo*-studier har inte utförts med hämmare av dessa enzymer. Försiktighet bör iaktas när en stark hämmare av CYP1A2 (såsom ciprofloxacin, fluvoxamin) eller CYP3A4 (såsom ketokonazol, ritonavir) läggs till behandlingen hos en patient på en stabil dos av tetrabenazin. En minskning av dosen kan behövas om patienten är långsam metaboliserare av CYP2D6 eller samtidigt får CYP2D6-hämmare.

Levodopa

Tetrabenazin hämmar effekten av levodopa och dämpar därmed dess effekt.

Samtidig användning av antipsykotiska medel

Samtidig användning dopaminantagonister och tetrabenazin kan förvärra biverkningar som QTc-förlängning, malignt neuroleptikasyndrom och extrapyramidala störningar. Det finns risk för signifikant dopaminbrist vid administrering av tetrabenazin tillsammans med antipsykotika (t.ex. haloperidol, klorpromazin) eller dopaminreceptorantagonister (som metoklopramid). Patienter bör övervakas kliniskt med avseende på utveckling av parkinsonism.

Blodtryckssänkande läkemedel och betablockerare

Samtidig användning av tetrabenazin med blodtryckssänkande läkemedel och betablockerare kan öka risken för ortostatisk hypotoni.

Interaktion med CNS-depressiva medel

Möjligheten för additiva sedativa effekter bör beaktas då tetrabenazin används tillsammans med CNS-depressiva medel (inklusive alkohol, antipsykotika, sömnmedel och opioider).

Läkemedel som är kända för att förlänga QTc

Tetrabenazin bör användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som är kända för att förlänga QTc, inklusive antipsykotiska medel (t.ex. klorpromazin, tioridazin), antibiotika (t.ex. gatifloxacin, moxifloxacin) och klass IA och III antiarytmiska läkemedel (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

P-glykoprotein

En studie på friska frivilliga försökspersoner visade att tetrabenazin (25 mg två gånger dagligen i 3 dagar) inte påverkade P-glykoproteinet i tarmkanalen. Tetrabenazin påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin, som är ett substrat för P-glykoprotein. *In vitro*-studier tyder inte heller på att tetrabenazin eller dess metaboliter inducerar eller hämmar P-glykoprotein.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tetrabenazine i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. På grund av bristen på data rekommenderas inte tetrabenazin under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. Effekten av tetrabenazin på förlossning hos människor är okänd.

Amning

Det är okänt om tetrabenazin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Tetrabenazin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekterna av tetrabenazin på mänsklig fertilitet. Hos råttor observerades en störning i brunstcyklicitet (se avsnitt 5.3). Tetrabenazin kan påverka en kvinnas förmåga att bli gravid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tetrabenazin har måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att tetrabenazin kan orsaka somnolens och kan därför påverka deras prestationsförmåga vid avancerade uppgifter (körförmåga, användning av maskiner etc.) i varierande grad, beroende på dos och individuell känslighet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar administrerades tetrabenazin till 773 försökspersoner och patienter. Förhållandena och varaktigheten av exponeringen för tetrabenazin varierade avsevärt. De kliniska prövningarna inkluderade kliniska farmakologiska studier på friska frivilliga med engångs- och multipeldos samt öppna (n = 259) och dubbelblinda (n = 84) studier på patienter.

I en 12-veckors randomiserad, placebokontrollerad klinisk prövning på patienter med Huntingtons sjukdom, var biverkningar vanligare i tetrabenazingruppen än i placebogrupper. Xenazine administrerades till 54 patienter (91 % av patienterna), av vilka 49 upplevde en eller flera biverkningar vid någon tidpunkt under studien. De vanligaste biverkningarna (över 10 % och minst 5 % större än i placebogrupper) var sedering/somnolens (31 % jämfört med 3 % i placebogrupper), trötthet (22 % jämfört med 13 % i placebogrupper), trötthet (22 % jämfört med 13 % i placebogrupper), sömnlöshet (22 % jämfört med 0 % i placebogrupper), depression (19 % jämfört med 0 % i placebogrupper), akatysi (19 % jämfört med 0 % i placebogrupper) och illamående (13 % jämfört med 7 % i placebogrupper).

Dosökning avbröts eller doseringen av studieläkemedlet minskade på grund av en eller flera biverkningar hos 28 av 54 (52 %) patienter randomiserade till tetrabenazin. Dessa biverkningar inkluderade sedering (15 %), akatysi (7 %), parkinsonism (4 %), depression (3 %), ångest (2 %), trötthet (1 %) och diarré (1 %). Vissa patienter upplevde fler än en biverkning och de har därför räknats mer än en gång. Depression, trötthet, sömnlöshet, sedering/somnolens, parkinsonism och akatysi kan vara dosberoende och upphöra eller minska med dosjustering eller specifik behandling. Utsättning av tetrabenazin bör övervägas om biverkningen kvarstår eller inte avtar. I kliniska prövningar var de vanligaste orsakerna till utsättning av tetrabenazin depression, sedering/somnolens och parkinsonism/akatysi.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna har klassificerats efter organsystem och förekomst enligt nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar är i allmänhet reversibla när behandlingen avbryts. Förekomsten av biverkningar anges där den är känd, men förekomsten av vissa biverkningar kan inte uppskattas exakt från tillgängliga data.

Organsystem	Biverkningar					
	mycket vanliga	vanliga	mindre vanliga	sällsynta	mycket sällsynta	ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer					pneumoni	
Blodet och lymfsystemet					leukopeni	
Psyksiska störningar	depression	agitation, ångest, sömnlöshet, förvirring			aggression, ilska, självmordstankar, självmordsförsök	desorientering, nervositet, rastlöshet, sömnstörningar
Metabolism och nutrition					minskad aptit, dehydrering	ökad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	akatisi, somnolens, parkinsonism, tremor, överdriven salivutsöndring				malignt neuroleptika-syndrom	ataxi, dystoni, minnesförslut, yrsel
Ögon					okulogyrisk kris, fotofobi	
Hjärtat						bradykardi
Blodkärl						postural hypotension, hypertensiv kris
Magtarmkanalen						sväljnings-svårigheter, illamående, kräkningar, epigastrisk smärta, diarré, förstoppning, muntorrhet

Organsystem	Biverkningar					
Hud och subkutan vävnad					hudutslag, klåda, urtikaria	hyperhidros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel						oregelbunden menstruation
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället						trötthet, svaghet, hypotermi
Undersökningar					viktminskning	hyperprolaktinemi, förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, viktökning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer					fall	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Extrapyramidala symtom

I en dubbelblind, placebokontrollerad randomiserad studie rapporterades akatisi (inklusive hyperkinesi, rastlöshet) hos 10 patienter (19 %) som fick tetrabenazin (n = 54). I samma studie rapporterades extrapyramidala händelser (parkinsonism, inklusive problem med gång och balans, hypokinesi; dystoni) hos 8 patienter (15 %) som fick tetrabenazin. Några extrapyramidala symtom rapporterades hos 18 patienter (33 %) men inte hos någon i placebogruppen (n = 30) (se avsnitt 4.4).

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom är ett livshotande tillstånd som har rapporterats mycket sällan hos patienter som behandlats med tetrabenazin. Syndromet kan uppstå när som helst under behandlingen. Kliniska symtom på malignt neuroleptikasyndrom inkluderar hyperpyrexia, muskelstelhet, förändrad mental status och autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, kraftig svettning och hjärtrymrubbningar). Därutöver kan förhöjda halter av kreatininfosfokinas, myoglobininuri, rabdomyolys och akut njursvikt förekomma. Vid misstanke om malignt neuroleptikasyndrom ska behandlingen med tetrabenazin avbrytas omedelbart och lämplig stödjande behandling påbörjas (se avsnitt 4.4).

Depression och självmordsbeteende

I en 12-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter med Huntingtons korea rapporterades depression eller försämring av depression som en biverkning hos 10 av 54 (19 %) patienter som behandlades med tetrabenazin, men inte hos någon av de 30 patienterna i placebogruppen. I två öppna studier (i den ena studien fick 29 patienter tetrabenazin i upp till 48 veckor och i den andra studien fick 75 patienter tetrabenazin i upp till 80 veckor) upplevde 35 % depression/försämring av depression. I alla studier av tetrabenazin för Huntingtons korea (n = 187) begick en patient självmord, en försökte begå självmord och sex

hade självmordstankar. Risken för självmord hos patienter med Huntingtons korea är dock ökad oavsett poängen på depressionsskalan. Den exakta risken för självmordstankar/-beteende i samband med tetrabenazin kan inte uppskattas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Somnolens

Somnolens är den vanligaste dosbegränsande biverkningen av tetrabenazin. I en 12-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter med Huntingtons korea observerades somnolens hos 17 av 54 patienter (31 %) som behandlades med tetrabenazin och hos en patient (3 %) i placebogruppen. Dosökning av tetrabenazin avbröts och/eller dosen minskade på grund av somnolens hos 15 av 54 patienter (28 %). Med undantag för ett fall resulterade en minskning av dosen av tetrabenazin i minskad sedering. I 48-veckors och 80-veckors öppna studier observerades somnolens hos 17 % respektive 57 % av de tetrabenazinbehandlade patienterna. Hos vissa patienter uppträdde somnolens vid lägre doser än de rekommenderade (se avsnitt 4.4)

Laboratorietester

Efter administrering av 25 mg tetrabenazin till friska frivilliga ökade den maximala plasmanivån av prolaktin 4- till 5-faldigt. Förändringar i plasmanivån av prolaktin mättes inte under det kliniska utvecklingsprogrammet för tetrabenazin.

Inga kliniskt signifikanta förändringar i laboratorievärden rapporterades i kliniska prövningar med tetrabenazin. I kontrollerade kliniska prövningar orsakade tetrabenazin en liten genomsnittlig ökning av laboratorievärden för alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) jämfört med placebo.

Pediatrika patienter

Tetrabenazin är inte avsett för användning hos pediatrika patienter. Det finns inga säkerhetsdata för användning hos barn och ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom på överdosering av tetrabenazin kan innefatta akut dystoni, okulogyrisk kris, illamående, kräkningar, diarré, svettning, hypotermi, hypotoni, förvirring, hallucinationer, sedering, rodnad och tremor.

Behandlingen bör bestå av de allmänna åtgärder som används vid behandling av överdosering med läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet. Allmänna stödjande och symptomatiska åtgärder rekommenderas. Hjärtrytm och vitala tecken bör övervakas. Vid behandling av överdosering bör alltid hänsyn tas till att patienten kan ha tagit flera läkemedel samtidigt. Användning av aktivt kol kan vara till hjälp om den administreras kort efter

överdosen. Läkare bör överväga att kontakta Giftinformationscentralen vid behandling av överdosering.

Effekten av hemodialys på tetrabenazin eller dess metaboliter α -HTBZ- och β -HTBZ har inte studerats. Första-passagemetabolismen av tetrabenazin i levern är snabb och omfattande. Den stora distributionsvolymen och måttliga (~60 %) proteinbindningen för tetrabenazin och dess huvudmetaboliter ger eventuellt inte en tillräcklig minskning av plasmakoncentrationerna vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX06
Tetrabenazin är ett syntetiskt derivat av bensylkinolizin.

Verkningsmekanism

Studier som genomförts *in vitro* har visat att tetrabenazin reversibelt hämmar den humana vesikulära monamintransportör typ 2 (VMAT2) ($K_i \approx 100$ nM) vilket leder till ett minskat upptag av monoaminer i synaptiska vesiklar och en tömning av monoaminlagren. VMAT2 finns huvudsakligen i det yttre membranet hos synaptiska vesiklar i det centrala nervsystemet. Studier har visat att α -HTBZ (dihydrotetrabenazin), den huvudsakliga aktiva metaboliten av tetrabenazin, har liknande affinitet och en mer signifikant selektivitet för VMAT2. Eftersom tetrabenazin metaboliseras mycket snabbt kommer det mesta av den farmakologiska effekten sannolikt att förmedlas via α -HTBZ. Däremot binder inte β -HTBZ till VMAT2.

På synapsnivå skapar tetrabenazin en reversibel brist på monoaminer i de presynaptiska vesiklarna. Tetrabenazin orsakar i första hand brist på dopamin och påverkar andra monoaminer (noadrenalin och serotonin) i mindre utsträckning. Bristen på neurotransmittorer orsakad av en engångsdos av tetrabenazin är reversibel och varar bara några timmar. I detta avseende skiljer sig tetrabenazin från reserpin som orsakar långvarig brist på monoaminer.

Tetrabenazin har låg bindningsaffinitet för dopamin D2-receptorn *in vitro* ($K_i = 2100$ nM).

Farmakodynamisk effekt

Effekten av en engångsdos på 25 eller 50 mg tetrabenazin på QT-intervallet studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad korsstudie på friska manliga och kvinnliga försökspersoner där moxifloxacin användes som positiv kontroll. Vid 50 mg orsakade tetrabenazin en genomsnittlig ökning av QTc med cirka 8 msec (90 % KI: 5,0, 10,4 msec). Ytterligare data tyder på att hämning av CYP2D6 inte förstärker effekten på QTc-intervallet hos friska försökspersoner som får en engångsdos på 50 mg tetrabenazin. Effekterna av högre exponeringar för antingen tetrabenazin eller dess metaboliter har inte studerats (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tetrabenazin eller dess metaboliter binder till och kan ackumuleras i melanininnehållande vävnader över tid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Klinisk effekt och säkerhet

Effektiviteten av tetrabenazin som behandling för korea i samband med Huntingtons sjukdom fastställdes främst i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (#103.004) utförd på 84 ambulerande patienter (54 randomiserade till tetrabenazin och 30 till placebo) med diagnosen Huntingtons sjukdom. Diagnosen Huntingtons sjukdom baserades på familjehistoria, neurologisk undersökning och genetiska tester. Behandlingslängden var 12 veckor, inklusive en dositeringsperiod på 7 veckor och en underhållsperiod på 5 veckor följt av en 1 veckas washout-period. Dosen av tetrabenazin påbörjades med 12,5 mg per dag och titrerades uppåt med veckointervaller i steg om 12,5 mg tills tillfredsställande kontroll av korea uppnåddes, tills oacceptabla biverkningar inträffade eller tills en maximal dos på 100 mg per dag uppnåddes.

Det primära effektmåttet var Total Chorea Score (TCS), en del av "Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)". På denna skala är korea poängsatt från 0 till 4 (där 0 representerar ingen korea) för sju olika delar av kroppen. Ett inklusionskriterium var att en försöksperson har ett Total Chorea Score (TCS) på ≥ 10 (medianpoäng på 14). TCS för försökspersoner i läkemedelsgruppen minskade med uppskattningsvis 5,0 enheter under underhållsbehandling (genomsnitt av poäng för vecka 9 och vecka 12 jämfört med baslinjen), jämfört med uppskattningsvis 1,5 enheter i placebogruppen. Behandlingseffekten av 3,5 enheter var statistiskt signifikant. Vid uppföljningen vid vecka 13 i studie 1 (en vecka efter avslutad studiemedicinering) återgick TCS till baslinjen hos försökspersoner som fick tetrabenazin. Under försöket begick en patient i tetrabenazingruppen självmord. Uppkomsten eller förvärring av depression registrerades hos 8 av 54 tetrabenazinbehandlade patienter, ingen hos de placebobehandlade (se avsnitt 4.8).

En placebokontrollerad abstinensstudie (#103.005) utfördes på 30 patienter som hade behandlats med tetrabenazin i minst 2 månader i en öppen studie. Efter avbrytande av tetrabenazinbehandling återkom tecken på korea inom en eller två dagar. Även om studien misslyckades på grund av protokollöverträdelser och jämförelsen inte nådde statistisk signifikans ($p = 0,1$), var uppskattningen av behandlingseffekten liknande den som sågs i studie 1 (cirka 3,5 enheter). Inga läkemedelsrelaterade biverkningar eller symtom relaterade till rebound eller abstinenssyndrom registrerades.

Pediatrik population

Pediatrika kommittén / Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för läkemedel avsedda att behandla Huntingtons sjukdom för alla grupper av den pediatrika populationen eftersom sjukdomen normalt inte förekommer i den pediatrika populationen. Därför är studier på pediatrika patienter inte relevanta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av tetrabenazin absorberas minst 75 %. Efter en oral engångsdos från 12,5 till 50 mg ligger plasmakoncentrationerna av tetrabenazin i allmänhet under detektionsgränsen på grund av att tetrabenazin genomgår snabb och omfattande första-passagemetabolism i levern av karbonylreduktas till den aktiva metaboliten α -dihydrotetrabenazin (α -HTBZ) och inaktiv metabolit β -dihydrotetrabenazin (β -HTBZ). Den maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av α -HTBZ och β -HTBZ uppnås inom 1 till 1,5 timme efter dosering.

I studier som undersökte effekten av mat på biotillgängligheten av tetrabenazin fick försökspersonerna en engångsdos av tetrabenazin med eller utan mat. Mat hade ingen effekt på genomsnittliga plasmakoncentrationer, C_{\max} eller AUC för α -HTBZ eller β -HTBZ. Således kan tetrabenazin tas med eller utan mat.

Distribution

Efter administrering av en engångsdos av tetrabenazin på 12,5-50 mg tetrabenazin ökade den maximala plasmakoncentrationen och AUC för HTBZ-metaboliterna på ett dosproportionellt sätt, vilket tyder på en linjär kinetik. Koncentrationer av tetrabenazin är i allmänhet inte detekterbara. Enligt resultaten från PET-studier på människor distribueras radioaktivitet snabbt till hjärnan efter intravenös injektion av ^{11}C -märkt tetrabenazin eller α -HTBZ.

Bindningen är högst i striatum och lägst i cortex.

Djurförsök tyder på omfattande distribution till vävnad. Proteinbindningen av tetrabenazin, α -HTBZ och β -HTBZ studerades *in vitro* i human plasma vid koncentrationer från 50 till 200 ng/ml. Proteinbindningen av tetrabenazin var 82-85 %, bindningen av α -HTBZ var 60-68 % och bindningen av β -HTBZ var 59-63 %. α -HTBZ- och β -HTBZ-metaboliterna binder primärt till albumin. Farmakokinetisk modellering av klinisk population tyder på att α -HTBZ och β -HTBZ är brett fördelade i hela kroppen.

Metabolism

Efter oral administrering av tetrabenazin till människor har minst 19 metaboliter av tetrabenazin identifierats. α -HTBZ, β -HTBZ och 9-desmetyl- β -HTBZ är de huvudsakliga cirkulerande metaboliterna och de metaboliseras därefter vidare till sulfat- eller glukuronidkonjugat. α -HTBZ och β -HTBZ bildas av karbonylreduktas främst i levern. α -HTBZ metaboliseras via O-dealkylering till 9-desmetyl- α -HTBZ via CYP450-enzym, främst CYP2D6 och i viss mån även CYP1A2. α -HTBZ metaboliseras av CYP3A4 till en eller flera hydroxylmetaboliter *in vitro*. Det är dock oklart om denna väg är kliniskt relevant *in vivo*. β -HTBZ metaboliseras via O-dealkylering till 9-desmetyl- β -HTBZ, främst via CYP2D6.

Resultaten av *in vitro*-studier tyder inte på att tetrabenazin, α -HTBZ eller β -HTBZ sannolikt kommer att resultera i kliniskt signifikant hämning av CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 eller CYP3A. *In vitro*-studier tyder på att varken tetrabenazin eller dess α - eller β -HTBZ-metaboliter sannolikt kommer att resultera i kliniskt signifikant hämning av CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19.

Varken tetrabenazin och dess α - eller β -HTBZ-metaboliter är sannolikt ett substrat eller hämmare av P-glykoprotein vid kliniskt relevanta koncentrationer *in vivo*. Potentiella interaktioner med andra transportörproteiner har inte studerats.

Hos människor metaboliseras β -HTBZ vidare till till 9-desmetyl- β -HTBZ och är den viktigaste cirkulerande metaboliten hos människor. Receptorbindningsstudier tyder på att det inte påverkar VMAT-receptorer, men kan potentiellt påverka vissa dopamin-, sigma- och α -adrenerga receptorer. Inga metabolismstudier *in vitro* har utförts för att undersöka den potentiella effekten av 9-desmetyl- β -HTBZ-metaboliten på andra läkemedel.

Eliminering

Efter oral administrering metaboliseras tetrabenazin i stor utsträckning av levern och metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. Halveringstiden för α -HTBZ, β -HTBZ och 9-desmetyl- β -HTBZ är 7, 5 respektive 12 timmar. I en massbalansstudie med 6 friska

frivilliga utsöndrades cirka 75 % av dosen i urinen och cirka 7-16 % av dosen återfanns i feces. Oförändrat tetrabenazin har inte återfunnits i mänsklig urin. Mängden α -HTBZ eller β -HTBZ som utsöndrades i urinen var mindre än 10 % av den administrerade dosen. De flesta metaboliter som utsöndras i urinen är cirkulerande metaboliter, inklusive sulfat- och glukuronidkonjugat av HTBZ-metaboliter och metaboliter från oxidativ metabolism.

Patienter med nedsatt leverfunktion

I en studie som undersökte effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för tetrabenazin och dess huvudmetaboliter gavs en engångsdos på 25 mg tetrabenazin till 6 friska försökspersoner och 6 åldersmatchade försökspersoner med nedsatt leverfunktion med en Child-Pugh-poäng på 5 till 9. Endast mycket små mängder tetrabenazin detekterades i plasma hos patienter med normal leverfunktion, men hos patienter med nedsatt leverfunktion detekteras tetrabenazin i plasma med en genomsnittlig halveringstid $t_{1/2}$ på 17,5 timmar. Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion var den genomsnittliga minskningen av C_{max} för α - och β -HTBZ, huvudmetaboliterna av tetrabenazin, <10 %, median för T_{max} var 1,75 timmar och AUC för α - och β -HTBZ ökade med cirka 35 %. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering $t_{1/2}$ ökade till cirka 10 timmar för α -HTBZ och till cirka 8,5 timmar för β -HTBZ hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion. Hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion minskade den skenbara metabolismen av tetrabenazin till α - och β -HTBZ, den totala systemiska exponeringen ökade och halveringstiden för eliminering av α - och β -HTBZ förlängdes (signifikant hos patienter med Child-Pugh-poäng 9), möjligen på grund av förstapassage- och systemisk metabolism samt minskad clearance av huvudmetaboliterna. Det finns inga data om upprepad dosering av tetrabenazin till patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A-C, poäng ≥ 5) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4). Effekten och säkerheten av ökad exponering för tetrabenazin och dess metaboliter är okänd och säker användning av tetrabenazin hos patienter med nedsatt leverfunktion kan inte säkerställas. Tetrabenazin är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekterna av oralt administrerat tetrabenazin i toxicitetsstudier med upprepade doser var associerade med tömning av lagret av monoaminer (såsom serotonin och noradrenalin). Aktiviteten är huvudsakligen begränsad till hjärnan. Effekterna på hjärnaminer har föreslagits förklara de kliniska effekterna av tetrabenazin hos människor. Vanliga symtom var minskad aktivitet, slöhet, skelning eller slutna ögon. Primära farmakologiska effekter såsom sedering observerades och ansågs vara dosbegränsande.

Tetrabenazins genotoxicitet har studerats i bakteriella test för omvänd genmutation och i däggdjursceller *in vitro* och *in vivo*. Tetrabenazin inducerade inte punktmutationer i DNA vid cytotoxiska koncentrationer *in vitro*, men orsakade kromosomavvikelser i de testade däggdjurscellerna (ovarie- och lungceller från kinesisk hamster). Tetrabenazin var inte genotoxiskt *in vivo* i ett mikrokärntest av benmärg hos hanrättor och möss.

Tetrabenazin var inte karcinogent eller onkogent i *in vivo*-studier på rättor och möss.

Tetrabenazin påverkade inte fertiliteten hos rättor i *in vivo*-experiment. I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos rättor vid systemisk exponering, lägre än de som observerats vid klinisk användning, observerades inga effekter på graviditet eller fosteröverlevnad. Längden på brunstcykeln hos honrättor förlängdes och fertiliteten försenades. Tetrabenazin påverkade inte manlig fertilitet. Tetrabenazin var inte embryotoxiskt

eller teratogent hos råttor eller kaniner. En ökning av neonatal mortalitet observerades i peri- och postnatale studier på råttor. De effekter som observerats i studierna uppskattas vara indirekta och bero på otillräcklig mödravård, men direkta effekter av tetrabenazin på ungar kan inte uteslutas.

Tetrabenazin eller dess metaboliter binder till melaninnehållande vävnader (t.ex. ögon, hud och päls) hos pigmenterade råttor. Efter en oral engångsdos av radiomärkt tetrabenazin observerades radioaktivitet i ögon och päls i ytterligare 21 dagar efter dosering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Talk
Magnesiumstearat
Gul järnoxidgul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

Hållbarhet efter första öppnande: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit HDPE-burk med ett vitt barnsäkert lock av polypropen och förpackad i en kartong.
Förpackningsstorlek: 112 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31115

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.03.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.02.2022