

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xenazine 25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 25 mg tetrabenazina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 64 mg laktoze monohidrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumenkaste, valjaste tablete s prirezanimi robovi, ki v premeru merijo 7 mm. Na eni strani imajo oznako "CL25", na drugi strani pa razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Huntingtonove horee pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerjanje in uporaba zdravila sta spremenljivi, zato so navedene le smernice. Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hiperkinetičnih motenj.

Začetni odmerek v prvem tednu zdravljenja je 12,5 mg enkrat na dan. V drugem tednu zdravljenja je odmerek 12,5 mg dvakrat na dan, v tretjem tednu zdravljenja pa 12,5 mg trikrat na dan. Dnevni odmerek je treba povečevati v korakih po 12,5 mg na dan v enotedenskih intervalih.

Optimalni odmerek pri posameznem bolniku je običajno od 25 mg do 100 mg na dan, razdeljen na dva ali tri odmerke. Največji dnevni odmerek je 100 mg. Odmerke, večje od 50 mg na dan, je treba razdeliti na tri odmerke na dan. Največji priporočeni enkratni odmerek je 37,5 mg.

V primeru pojava neželenih učinkov, kot so akatizija, parkinsonizem, depresija, nespečnost, tesnoba ali sedacija, je treba titracijo odmerka prekiniti in odmerek zmanjšati. Če neželeni učinek ne mine, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom ali uvedbi drugega specifičnega zdravljenja (npr. antidepresivi).

Če pri zdravljenju z največjim odmerkom v sedmih dneh ne pride do izboljšanja, je malo verjetno, da bi zdravilo bolniku koristilo, bodisi z nadaljnjim povečevanjem odmerka bodisi s podaljšanjem časa trajanja zdravljenja.

Starejši

Pri starejših uradne študije niso bile izvedene, farmakokinetični podatki pa niso zanesljivi. Starostniki so tetrabenazin sicer prejeli v standardnem odmerku brez očitnih škodljivih učinkov, vendar so neželeni učinki, podobni Parkinsonovi bolezni, pri teh bolnikih precej pogosti in lahko omejijo velikost odmerka.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji uporaba tetrabenazina za zdravljenje Huntingtonove bolezni ni smiselna.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u ≥ 5 ali razredi A-C) je uporaba tetrabenazina kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic študije niso bile izvedene. Pri bolnikih z zmerno ($\text{CrCL} \geq 30$ do < 50 ml/min) ali s hudo ($\text{CrCL} < 30$ ml/min) okvaro ledvic je priporočljiva previdnejša titracija odmerka, da se zagotovi ravnovesje med zmanjšanjem horee in možnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4).

Polimorfizem encima CYP2D6

Če je klinično indicirano, je pri bolnikih, ki potrebujejo odmerke, večje od 50 mg na dan, treba razmisliti o genotipizaciji encima CYP2D6, da se ugotovi, če je bolnik slab presnavljalec (glejte poglavje 4.5).

Slabi presnavljalci

Pri bolnikih, ki so dokazano slabi presnavljalci preko encima CYP2D6, največji priporočeni dnevni odmerek ne sme presegati 50 mg, največji priporočeni enkratni odmerek pri takih bolnikih pa je 25 mg.

Dobri in srednje dobri presnavljalci

Bolniki, ki so dokazano dobri ali srednje dobri presnavljalci preko encima CYP2D6, bodo za zmanjšanje horee morda potrebovali odmerek tetrabenazina, večji od 50 mg na dan. Odmerek je treba titrirati počasi, z enotedenskim intervalom pred vsakim nadaljnjim povečanjem dnevnega odmerka za 12,5 mg. Največji priporočeni dnevni odmerek pri takih bolnikih je 100 mg, največji priporočeni enkratni odmerek pa 37,5 mg.

Način uporabe

Tablete so namenjene za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z aktivnim samomorilnim vedenjem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Bolniki z nezdravljeno ali neustrezno zdravljeno depresijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Dojenje.
- Bolniki, ki se zdravijo ali so se v zadnjih 14 dneh zdravili z zaviralcem monoaminooksidaz (zaviralec MAO) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).
- Bolniki z okvaro jeter (razredi A, B in C po Child-Pugh-u, ocena ≥ 5) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).
- Bolniki, ki so se v zadnjih 20 dneh zdravili z reserpinom (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Bolniki s parkinsonizmom in hipokinetično-rigidnim sindromom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Odmerek tetrabenazina je treba titrirati, da se določi najprimernejši odmerek pri vsakem posameznem bolniku. *In vitro* in *in vivo* študije kažejo, da sta presnovka tetrabenazina, α -dihidrotetrabenazin in β -dihidrotetrabenazin, substrata za encim CYP2D6 (glejte poglavje 5.2), zato lahko na odmerjanje

zdravila vplivata bolnikova sposobnost presnavljanja s CYP2D6 in sočasna uporaba zdravil, ki so močni zaviralci encima CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Pri prvi uvedbi zdravljenja s tetrabenazinom je treba odmerek titrirati počasi v obdobju več tednov, da se ugotovi odmerek, ki zmanjša horeo in ga bolnik dobro prenaša (glejte poglavje 4.2). Če neželeni učinki ne minejo ali se ne ublažijo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom.

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

Depresija/samomorilnost

Tetrabenazin lahko povzroči ali poslabša že prisotno depresijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s tem zdravilom, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z depresijo ali s predhodnimi poskusi samomora ali samomorilnimi mislimi v anamnezi (glejte tudi poglavje 4.3). Pri bolnikih z aktivnim samomorilnim vedenjem in bolnikih z neustrezno zdravljeno depresijo je uporaba tetrabenazina kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava takšnih neželenih učinkov. Bolnikom in osebam, ki skrbijo zanje, je treba pojasniti tveganja in jim naročiti, da morajo v primeru pojava kakršnih koli tovrstnih težav o njih nemudoma obvestiti svojega zdravnika.

Pojav depresije ali samomorilnih misli se lahko obvlada z zmanjšanjem odmerka tetrabenazina in/ali z uvedbo zdravljenja z antidepresivi. Če so depresija ali samomorilne težnje izrazite ali ne minejo, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom in uvedbi zdravljenja z antidepresivi.

Jeza in agresija

Pri bolnikih z anamnezo depresije ali drugih psihiatričnih obolenj se med zdravljenjem s tetrabenazinom lahko pojavita ali poslabšata jeza in agresivno vedenje.

Parkinsonizem

Pri bolnikih s parkinsonizmom je uporaba tetrabenazina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Tetrabenazin lahko povzroči parkinsonizem in poslabša že prisotne simptome Parkinsonove bolezni. Odmerek tetrabenazina je treba klinično ustrezno prilagoditi, da se ta neželeni učinek kar najbolj zmanjša.

Tardivna diskinezija

Tetrabenazin močno zmanjša zaloge monoaminov v osrednjem živčevju, kar lahko povzroči ekstrapiramidne simptome in pri človeku teoretično povzroči tardivno diskinezijo.

Nevroleptični maligni sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili s tetrabenazinom, so zelo redko poročali o nevroleptičnem malignem sindromu. Pojavi se lahko kmalu po uvedbi zdravljenja, spremembah odmerka ali pri dolgotrajnem zdravljenju. Klinični znaki nevroleptičnega malignega sindroma vključujejo hiperpireksijo, mišično rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znake avtonomne nestabilnosti (nepravilen srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Dodatni znaki lahko vključujejo zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze, mioglobinurijo, rabdomiolizo in akutno odpoved ledvic. V primeru suma na nevroleptični maligni sindrom je treba zdravljenje s tetrabenazinom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

Če bolnik po okrevanju po nevroleptičnem malignem sindromu potrebuje zdravljenje s tetrabenazinom, je o ponovni uvedbi zdravljenja treba skrbno razmisliti. Bolnika je treba skrbno nadzirati, saj so poročali o ponovitvah nevroleptičnega malignega sindroma.

Podaljšanje intervala QTc

Tetrabenazin nekoliko podaljša korigirani interval QT (do 8 milisekund).

Tetrabenazin je treba uporabljati previdno skupaj z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QTc. Previdno ga je treba uporabljati tudi pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT ali z anamnezo srčnih aritmij (glejte poglavji 4.5 in 5.1) ali v primeru pojava stanj, ki povzročajo neravnovesje elektrolitov, kot je hipokaliemija.

Bolezni srca

Uporabe tetrabenazina niso vrednotili pri bolnikih z nedavnim miokardnim infarktom ali nestabilno boleznijo srca.

Akatizija, nemir in agitacija

Bolnike, ki se zdravijo s tetrabenazinom, je treba nadzirati glede pojava akatizije in tudi glede znakov in simptomov nemira in agitacije, saj so le-ti lahko pokazatelji razvijajoče se akatizije. Če se pri bolniku pojavi akatizija, je treba odmerek tetrabenazina zmanjšati. Pri nekaterih bolnikih bo zdravljenje morda treba prekiniti.

Sedacija in somnolenca

Sedacija je najpogostejši neželeni učinek tetrabenazina, ki omejuje velikost odmerka. Bolnike je treba opozoriti na previdnost pri opravljanju dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, kot so vožnja vozil ali upravljanje z nevarnimi stroji, dokler se ne začnejo zdraviti z vzdrževalnim odmerkom tetrabenazina in poznajo vpliv zdravila na njih.

Ortostatska hipotenzija

Tetrabenazin lahko pri terapevtskih odmerkih povzroči ortostatsko hipotenzijo, simptomi pa lahko vključujejo posturalno omotico in sinkopo. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so dovzetni za hipotenzijo ali njene učinke. Pri bolnikih, ki so dovzetni za hipotenzijo, je treba razmisliti o nadziranju vitalnih znakov v stoječem položaju.

Hiperprolaktinemija

Tetrabenazin pri človeku zviša koncentracije prolaktina v serumu. Pri zdravih prostovoljcih so se najvišje vrednosti prolaktina v plazmi po uporabi 25-mg odmerka zvišale za 4- do 5-krat. Poskusi na tkivnih kulturah *in vitro* kažejo, da je pri človeku približno ena tretjina raka na prsih odvisna od prolaktina, kar je lahko pomemben dejavnik, če bo tetrabenazin uporabljal bolnik s predhodno odkritim rakom na prsih. Čeprav so amenoreja, galaktoreja, ginekomastija in impotenca lahko posledica zvišanih koncentracij v serumu, klinični pomen zvišanih koncentracij prolaktina v serumu pri večini bolnikov ni znan.

Kronično zvišanje vrednosti prolaktina v serumu (čeprav tega v programu razvoja tetrabenazina niso vrednotili) je bilo povezano z nizkimi vrednostmi estrogena in večjim tveganjem za osteoporozo. V primeru kliničnega suma na simptomatsko hiperprolaktinemijo je treba izvesti ustrezne laboratorijske preiskave in razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom.

Vezava na tkiva, ki vsebujejo melanin

Ker se tetrabenazin ali njegovi presnovki vežejo na tkiva, ki vsebujejo melanin, se lahko v teh tkivih sčasoma nakopičijo. Pri dolgotrajni uporabi se tako v teh tkivih lahko pojavijo toksični učinki tetrabenazina. Klinični pomen vezave tetrabenazina na tkiva, ki vsebujejo melanin, ni znan. Posebnih priporočil za periodične oftalmološke preglede sicer ni, vendar pa se morajo zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, zavedati možnih učinkov na oči pri dolgotrajni izpostavljenosti (glejte poglavje 5.1).

Disfagija

Disfagija je sicer sestavni del Huntingtonove bolezni, vendar pa so bila zdravila, ki zmanjšujejo dopaminergični prenos, povezana s pojavom motene gibljivosti požiralnika in z disfagijo. Disfagija je lahko povezana z aspiracijsko pljučnico. V 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, izvedeni pri bolnikih s horeo, povezano s Huntingtonovo boleznijo, so o disfagiji poročali pri 4 % bolnikov, ki so prejeli tetrabenazin, in 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V 48-tedenski odprti študiji so o disfagiji poročali pri 10 % bolnikov, ki so se zdravili s tetrabenazinom, v 80-tedenski odprti študiji pa pri 8 % bolnikov, ki so se zdravili s tetrabenazinom. Pri nekaterih bolnikih je bila disfagija povezana z aspiracijsko pljučnico. Ni znano, če so bili ti dogodki povezani z zdravljenjem.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (razredi A-C po Child-Pugh-u, ocena ≥ 5) varnost in farmakokinetika enkratnega odmerka tetrabenazina nista bili v celoti ovrednoteni. Podatki o ponavljajočih se odmerkih pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo. Pri bolnikih z okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u 5-9) je

hitrost pretvorbe tetrabenazina v njegova osnovna presnovka α - in β -HTBZ (dihidrotetrabenazin) manjša, izpostavljenost α - in β -HTBZ večja in njun razpolovni čas daljši (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic uradne študije niso bile izvedene. Ker se delovanje ledvic s starostjo manjša, se posledično lahko zmanjša tudi očistek tetrabenazina, α -HTBZ in β -HTBZ. Na podlagi podatkov presečne študije analize populacijske farmakokinetike se očistek tetrabenazina, α -HTBZ in β -HTBZ z višjo starostjo manjša. To pomeni statistično pomembno razmerje med starostjo in očistkom.

Laboratorijske preiskave

V kliničnih preskušanjih s tetrabenazinom niso poročali o klinično pomembnih spremembah laboratorijskih parametrov. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je tetrabenazin povzročil majhno povprečno zvišanje laboratorijskih vrednosti ALT (alanin-aminotransferaze) in AST (aspartat-aminotransferaze) v primerjavi s placebom.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tetrabenazina pri otrocih nista bili dokazani.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaz

Tetrabenazina se ne sme uporabljati skupaj z zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO), saj se v tem primeru lahko pojavijo resne interakcije, ki lahko povzročijo hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.3). Med prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja s tetrabenazinom mora miniti najmanj 14 dni.

Reserpin

Sočasna uporaba tetrabenazina in reserpina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Reserpin se ireverzibilno veže na vezikularni monoaminski transporter 2 (VMAT2), njegov učinek pa traja več dni. Pri prehodu z zdravljenja z reserpinom na zdravljenje s tetrabenazinom je zato potrebna previdnost. Zdravnik mora pred uvedbo zdravljenja s tetrabenazinom počakati, da se horea ponovno pojavi, da se prepreči preveliko odmerjanje in pomembno zmanjšanje zaloga serotonina in noradrenalina v osrednjem živčevju. Ker so učinki reserpina lahko podaljšani, je treba čas od prekinitve do uvedbe zdravljenja s tetrabenazinom določiti s previdnostjo in tetrabenazin uvesti na osnovi klinične presoje.

Zaviralci encima CYP2D6

Študije *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da sta presnovka tetrabenazina α -HTBZ in β -HTBZ substrata za encim CYP2D6. Pri bolniku, ki se že zdravi s stabilnim odmerkom tetrabenazina, je potrebna previdnost pri dodajanju močnih zaviralcev encima CYP2D6 (kot so fluoksetin, paroksetin, kinidin, bupropion) (glejte poglavje 4.2). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka tetrabenazina. Učinek zmernih ali šibkih zaviralcev encima CYP2D6 ni znan. V klinični študiji interakcij z močnim zaviralcem encima CYP2D6 paroksetinom se je vrednost AUC α -HTBZ povečala za 3,4-krat, vrednost AUC β -HTBZ pa za 9,6-krat. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev encima CYP2D6 odmerek tetrabenazina ne sme biti večji od 25 do 50 mg na dan.

Drugi zaviralci citokroma P450

Na osnovi *in vitro* študij ni pričakovati klinično pomembnih interakcij med tetrabenazinom ali β -HTBZ in drugimi zaviralci ali induktorji citokroma P450. Aktivni presnovek α -HTBZ se *in vitro* presnavlja tudi z encimom CYP1A2 in CYP3A4, *in vivo* pa študije z zaviralci teh encimov niso bile izvedene. Pri bolniku, ki se zdravi s stabilnim odmerkom tetrabenazina, je potrebna previdnost pri

dodajanju močnega zaviralca encima CYP1A2 (kot sta ciprofloksacin, fluvoksamin) ali encima CYP3A4 (kot sta ketokonazol, ritonavir). Če je bolnik slab presnavljalec preko encima CYP2D6 ali se sočasno zdravi z zaviralcem encima CYP2D6, bo odmerek morda treba zmanjšati.

Levodopa

Tetrabenazin zavira delovanje levodope in tako oslabi njen učinek.

Sočasna uporaba antipsihotikov

Neželeni učinki, kot so podaljšanje intervala QTc, nevroleptični maligni sindrom in ekstrapiramidne motnje, se pri sočasni uporabi antagonistov dopamina in tetrabenazina lahko poslabšajo. Pri sočasni uporabi tetrabenazina in antipsihotikov (npr. haloperidol, klorpromazin) ali antagonistov dopaminskih receptorjev, kot je metoklopramid, se lahko zaloge dopamina pomembno zmanjšajo. Bolnike je treba klinično nadzirati glede razvoja parkinsonizma.

Antihipertenzivi in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Pri sočasni uporabi tetrabenazina in antihipertenzivov ali zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta se lahko poveča tveganje za ortostatsko hipotenzijo.

Interakcija z zaviralci osrednjega živčevja

Pri sočasni uporabi tetrabenazina in zaviralcev osrednjega živčevja (vključno z alkoholom, antipsihotiki, s hipnotiki in z opioidi) je treba upoštevati možnost aditivnih sedativnih učinkov.

Zdravila, ki podaljšajo interval QTc

Tetrabenazin je treba uporabljati previdno skupaj z zdravili, za katere je znano, da podaljšajo interval QTc, vključno z antipsihotiki (npr. klorpromazin, tioridazin), antibiotiki (npr. gatifloksacin, moksifloksacin) in antiaritmiki iz skupine IA in skupine III (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

P-glikoprotein (P-gp)

Študija pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da tetrabenazin (v odmerku 25 mg dvakrat na dan 3 dni) ni vplival na P-gp v črevesju. Tetrabenazin ni vplival na farmakokinetiko digoksina, ki je substrat za P-gp. Študije *in vitro* tudi ne kažejo, da bi bili tetrabenazin ali njegovi presnovki induktorji ali zaviralci P-gp.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tetrabenazina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba tetrabenazina ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Učinek tetrabenazina na popadke in porod ni znan.

Dojenje

Ni znano, če se tetrabenazin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Tetrabenazin je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

O vplivu tetrabenazina na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri podganah so poročali o motnjah estrusnega cikla (glejte poglavje 5.3). Tetrabenazin lahko vpliva na sposobnost zanositve.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tetrabenazin ima zmeren do pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da tetrabenazin lahko povzroči somnolenco in tako lahko v različnem obsegu, odvisno od odmerka in dovzetnosti posameznega bolnika, vpliva na sposobnost za opravljanje opravil, ki zahtevajo zbranost (sposobnost vožnje, upravljanje strojev ipd.) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah je tetrabenazin prejelo 773 edinstvenih oseb in bolnikov. Pogoji in trajanje izpostavljenosti tetrabenazinu so bili zelo različni. Tako so bile pri zdravih prostovoljcih (n=259) izvedene klinične farmakološke študije z enkratnimi in s ponavljajočimi se odmerki, pri bolnikih pa odprte (n=529) in dvojno slepe študije (n=84).

V randomiziranem, 12-tedenskem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih s Huntingtonovo boleznijo so bili neželeni učinki v skupini, ki je prejela tetrabenazin, bolj pogosti kot v skupini, ki je prejela placebo. Kadar koli v času trajanja študije se je eden ali več neželenih učinkov pojavilo pri 49 od 54 bolnikov (91 %), ki so prejeli zdravilo Xenazine. Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (pogostnost večja od 10 % in vsaj 5 % večja kot pri placebo), so bili: sedacija/somnolenca (31 % v primerjavi s 3 % pri placebo), utrujenost (22 % v primerjavi s 13 % pri placebo), nespečnost (22 % v primerjavi z 0 % pri placebo), depresija (19 % v primerjavi z 0 % pri placebo), akatizija (19 % v primerjavi z 0 % pri placebo) in navzea (13 % v primerjavi s 7 % pri placebo).

Zaradi enega ali več neželenih učinkov je bilo treba povečevanje odmerka prekiniti ali odmerek preiskovanega zdravila zmanjšati pri 28 od 54 bolnikov (52 %), ki so bili randomizirani na tetrabenazin. Ti neželeni učinki so bili sedacija (15 %), akatizija (7 %), parkinsonizem (4 %), depresija (3 %), tesnoba (2 %), utrujenost (1 %) in driska (1 %). Nekateri bolniki so imeli več kot en neželeni učinek, zato so le-ti šteti več kot enkrat. Depresija, utrujenost, nespečnost, sedacija/somnolenca, parkinsonizem in akatizija so lahko odvisni od odmerka in lahko s prilagoditvijo odmerka ali s specifičnim zdravljenjem izzvenijo ali se ublažijo. Če neželeni učinek ne mine ali se ne ublaži, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom. Najpogostejši razlogi za prekinitve zdravljenja s tetrabenazinom v kliničnih preskušanjih so bili depresija, sedacija/somnolenca in parkinsonizem/akatizija.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
zelo redki ($< 1/10.000$),
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki so po prekinitvi zdravljenja običajno minili. Pogostnost neželenih učinkov je navedena, če je znana, vendar pa pogostnosti nekaterih neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ni bilo mogoče natančno oceniti.

<i>Organski sistem</i>	Neželeni učinek					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana
Infekcijske in parazitske bolezni					pljučnica	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					levkopenija	
Psihiatrične	depresija	agitacija,			agresija,	dezorientiranost,

<i>Organski sistem</i>	Neželeni učinek					
	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana
motnje		tesnoba, nespečnost, zmedenost			jeza, samomorilne misli, poskus samomora	nervoznost, nemir, motnje spanja
Presnovne in prehranske motnje					zmanjšan apetit, dehidracija	povečan apetit
Bolezni živčevja	akatzija, somnolenca, parkinsonizem, tremor, povečano izločanje slin				nevroleptični maligni sindrom	ataksija, distonija, izguba spomina, omotica
Očesne bolezni					okulogirna kriza, fotofobija	
Srčne bolezni						bradikardija
Žilne bolezni						ortostatska hipotenzija, hipertenzivna kriza
Bolezni prebavil						težave pri požiranju, navzea, bruhanje, bolečina v epigastrični regiji, driska, zaprtje, suha usta
Bolezni kože in podkožja					izpuščaj, srbenje, urtikarija	čezmerno znojenje
Motnje reprodukcije in dojk						neređen menstruacijski cikel
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						utrujenost, oslabelost, hipotermija
Preiskave					zmanjšanje telesne mase	hiperprolaktinemija, zvišanje vrednosti ALT, zvišanje vrednosti AST, povečanje telesne mase
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih					padci	

Opis izbranih neželenih učinkov

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, randomiziranim preskušanju so o akatiziji (vključno s hiperkinezijo, z nemirom) poročali pri 10 bolnikih (19 %), ki so se zdravili s tetrabenazinom (n=54). V isti študiji so o ekstrapiramidnih dogodkih (parkinsonizmu, vključno s težavami pri hoji in z ravnotežjem ter bradikinezijo; distoniji) poročali pri 8 bolnikih (15 %), ki so se zdravili s tetrabenazinom. O kakršnem koli ekstrapiramidnem dogodku so poročali pri 18 bolnikih (33 %), ki so se zdravili s tetrabenazinom, in nobenem od bolnikov v skupini, ki je prejela placebo (n=30) (glejte poglavje 4.4).

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Nevroleptični maligni sindrom (NMS) je smrtno nevarno stanje. Pri bolnikih, ki so se zdravili s tetrabenazinom, so o njem poročali zelo redko. Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. Klinični znaki nevroleptičnega malignega sindroma vključujejo hiperpireksijo, mišično rigidnost, spremenjeno duševno stanje in znake avtonomne nestabilnosti (nepravilen srčni utrip ali krvni tlak, tahikardija, čezmerno znojenje in motnje srčnega ritma). Dodatni znaki lahko vključujejo zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze, mioglobinurijo, rabdomiolizo in akutno odpoved ledvic. V primeru suma na nevroleptični maligni sindrom je treba zdravljenje s tetrabenazinom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Depresija in samomorilnost

V 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s Huntingtonovo horeo so o depresiji ali njenem poslabšanju kot neželenem učinku poročali pri 10 od 54 bolnikov (19 %), ki so se zdravili s tetrabenazinom, in nobenem od 30 bolnikov, ki so prejeli placebo. V dveh odprtih študijah (v eni študiji je 29 bolnikov prejelo tetrabenazin do 48 tednov, v drugi študiji pa je 75 bolnikov prejelo tetrabenazin do 80 tednov) je stopnja depresije/poslabšanja depresije znašala 35 %. V vseh študijah uporabe tetrabenazina pri zdravljenju Huntingtonove horee (n=187) je en bolnik storil samomor, pri enem bolniku so zabeležili poskus samomora, o samomorilnih mislih pa so poročali pri šestih bolnikih. Vendar pa je pri bolnikih s Huntingtonovo horeo tveganje za samomor večje, ne glede na znake depresije. Natančnega tveganja za samomorilne misli/samomorilnost v povezavi z uporabo tetrabenazina ni mogoče oceniti (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Somnolenca

Somnolenca je najpogostejši neželeni učinek, ki omejuje velikost odmerka tetrabenazina. V 12-tedenskem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih s Huntingtonovo horeo so o somnolenci poročali pri 17 od 54 bolnikov (31 %), ki so se zdravili s tetrabenazinom, in 1 bolniku (3 %), ki je prejel placebo. Zaradi somnolence je bilo treba pri 15 od 54 bolnikov (28 %) nadaljnjo titracijo odmerka tetrabenazina prekiniti in/ali odmerek tetrabenazina zmanjšati. V vseh, razen v enem primeru, se je sedacija po zmanjšanju odmerka tetrabenazina ublažila. V 48-tedenski odprti študiji so o somnolenci poročali pri 17 % bolnikov, ki so se zdravili s tetrabenazinom, v 80-tedenski odprti študiji pa pri 57 % bolnikov, ki so se zdravili s tetrabenazinom. Pri nekaterih bolnikih se je somnolenca pojavila pri odmerkih, ki so bili nižji od priporočenih (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske preiskave

Pri zdravih prostovoljcih so se po uporabi 25-mg odmerka najvišje vrednosti prolaktina v plazmi zvišale za 4- do 5-krat. Spremembe vrednosti prolaktina v plazmi v programu kliničnega razvoja tetrabenazina niso spremljali.

V kliničnih preskušanjih tetrabenazina niso poročali o klinično pomembnih spremembah laboratorijskih parametrov. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je tetrabenazin povzročil majhno povprečno zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) v primerjavi s placebom.

Pediatrična populacija

Tetrabenazin ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. Podatki o varnosti pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem tetrabenazina, lahko vključujejo akutno distonijo, okulogirno krizo, navzeo, bruhanje, drisko, znojenje, hipotermijo, hipotenzijo, zmedenost, halucinacije, sedacijo, rubor in tremor.

Zdravljenje mora vključevati splošne ukrepe, ki se uporabljajo v primeru prevelikega odmerjanja katerega koli v osrednjem živčevju delujočega zdravila. Priporočljiva je uporaba splošnih podpornih in simptomatskih ukrepov. Nadzirati je treba srčni ritem in vitalne znake. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba vedno upoštevati možnost uporabe več vrst zdravil. Uporaba aktivnega oglja je lahko koristna, če se ga uporabi kmalu po zaužitju prevelikega odmerka. Zdravnik mora razmisliti, da se za zdravljenje kakršnega koli prevelikega odmerjanja obrne na center za zastrupitve.

Vpliv hemodialize na tetrabenazin, α -HTBZ in β -HTBZ ni bil ovrednoten. Tetrabenazin je podvržen hitri in obsežni presnovi prvega prehoda v jetrih. Zaradi velikega volumna porazdelitve in zmerne (~60 %) vezave na proteine, plazemskih koncentracij tetrabenazina in njegovih glavnih presnovkov v primeru prevelikega odmerjanja morda ne bo mogoče ustrezno zmanjšati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX06

Tetrabenazin je sintetični derivat benzilkinolizina.

Mehanizem delovanja

Študije, izvedene *in vitro*, so pokazale, da tetrabenazin reverzibilno zavira človeški vezikularni monoaminski transporter tipa 2 (VMAT2) ($K_i \approx 100$ nM), zaradi česar se zmanjša privzem monoaminov v sinaptične mešičke in zmanjšajo zaloge monoaminov. VMAT2 se v glavnem nahaja na zunanji membrani sinaptičnih mešičkov v osrednjem živčevju. Študije so pokazale, da ima α -HTBZ (dihidotetrabenazin), ki je glavni aktivni presnovek tetrabenazina, podobno afiniteto in bistveno večjo selektivnost za VMAT2. Zaradi zelo hitre presnove tetrabenazina je večina farmakološkega delovanja verjetno posledica α -HTBZ. Nasprotno pa se β -HTBZ ne veže na VMAT2.

Na sinaptični ravni tetrabenazin reverzibilno zmanjša zaloge monoaminov v presinaptičnih mešičkih. Tetrabenazin v glavnem zmanjša zaloge dopamina, na druge monoamine, noradrenalin in serotonin, pa vpliva v manjši meri. Zmanjšanje zalog neurotransmitorjev z enkratnim odmerkom tetrabenazina je reverzibilno in traja le nekaj ur. Ta lastnost tetrabenazina loči od reserpina, ki povzroči dolgotrajno zmanjšanje zalog.

Tetrabenazin *in vitro* kaže šibko afiniteto za vezavo na dopaminski D2 receptor ($K_i = 2.100$ nM).

Farmakodinamični učinki

Učinek enega 25- ali 50-mg odmerka tetrabenazina na interval QT so raziskali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani presečni študiji pri zdravih moških in ženskah z moksifloksacinom kot pozitivno kontrolo. 50-mg odmerek tetrabenazina je povzročil podaljšanje intervala QTc v povprečju približno za 8 milisekund (90 % IZ: 5,0; 10,4 milisekunde). Dodatni podatki kažejo, da zaviranje encima CYP2D6 pri zdravih osebah pri enkratnem 50-mg odmerku tetrabenazina dodatno ne okrepi učinka na interval QTc. Učinkov pri višji izpostavljenosti, bodisi tetrabenazinu bodisi njegovim presnovkom, niso ovrednotili (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Tetrabenazin ali njegovi presnovki se vežejo na tkiva, ki vsebujejo melanin, in se lahko v teh tkivih sčasoma nakopičijo (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tetrabenazina pri zdravljenju horee pri Huntingtonovi bolezni je bila primarno ugotovljena v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem multicentričnem preskušanju (#103.004), ki je bilo izvedeno pri 84 ambulantnih bolnikih z diagnozo Huntingtonove bolezni (54 bolnikov je bilo randomiziranih na tetrabenazin, 30 bolnikov pa na placebo). Diagnoza Huntingtonove bolezni je temeljila na družinski anamnezi, nevrološkem pregledu in genetskem testiranju. Zdravljenje je trajalo 12 tednov, vključno s 7-tedenskim obdobjem titracije odmerka, 5-tedenskim obdobjem vzdrževalnega zdravljenja in 1-tedenskim obdobjem izpiranja. Začetni odmerek tetrabenazina je bil 12,5 mg na dan, nato pa so ga titrirali na višji odmerek v tedenskih presledkih po 12,5 mg, dokler niso dosegli zadovoljivega nadzora horee, do pojava nesprejemljivih neželenih učinkov ali do dosege največjega odmerka 100 mg na dan.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila skupna ocena horee (*Total Chorea Score*) na lestvici *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS). Na tej lestvici je horea ocenjena od 0 do 4 (ocena 0 pomeni brez horee) za 7 različnih delov telesa. Vključitveni kriterij je bil skupna ocena horee ≥ 10 (mediana 14 točk). Pri bolnikih v skupini, ki je prejela učinkovino, se je skupna ocena horee med vzdrževalnim zdravljenjem (povprečna ocena v 9. tednu in 12. tednu v primerjavi z izhodiščem) zmanjšala za ocenjenih 5,0 enot, v primerjavi z ocenjene 1,5 enote v skupini, ki je prejela placebo. Učinek zdravljenja 3,5 enote je bil statistično pomemben. V 13. tednu spremljanja v študiji 1 (1 teden po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila) se je pri bolnikih, ki so prejeli tetrabenazin, skupna ocena horee vrnila na izhodiščno vrednost. Med preskušanjem je ena oseba v skupini, ki je prejela tetrabenazin, storila samomor. Pojav ali poslabšanje depresije sta bila zabeležena pri 8 od 54 bolnikov, ki so prejeli tetrabenazin, in nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8).

S placebom nadzorovana študija odtegnitve zdravila (#103.005) je bila izvedena pri 30 bolnikih, ki so se vsaj 2 meseca odprto zdravili s tetrabenazinom. Po prekinitvi zdravljenja s tetrabenazinom so se znaki horee ponovili v enem ali dveh dneh. Čeprav študija zaradi kršitve protokola ni uspela, primerjava pa ni dosegla statističnega pomena ($p = 0,1$), je bila ocena učinka zdravljenja podobna oceni v študiji 1 (približno 3,5 enote). Z zdravilom povezanih neželenih učinkov ali simptomov, povezanih s povratnim učinkom ali z odtegnitvenim sindromom, niso zabeležili.

Pediatrična populacija

Pediatrični odbor Evropske agencije za zdravila (PDCO/EMA) je odstopil od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravili za zdravljenje Huntingtonove bolezni za vse podskupine pediatrične populacije na podlagi dejstva, da se bolezen pri pediatrični populaciji običajno ne pojavlja. Zato študije pri otrocih niso smiselne.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija tetrabenazina po peroralni uporabi je vsaj 75 %. Po enkratnih peroralnih odmerkih v razponu od 12,5 do 50 mg so koncentracije tetrabenazina v plazmi večinoma pod mejo zaznavnosti zaradi hitre in obsežne presnove prvega prehoda v jetrih s karbonil-reduktazo v aktivni presnovek α -dihidotetrabenazin (α -HTBZ) in neaktivni presnovek β -dihidotetrabenazin (β -HTBZ). Največje koncentracije v plazmi (C_{max}) α -HTBZ in β -HTBZ so dosežene v 1 do 1,5 ure po uporabi odmerka.

Vpliv hrane na biološko uporabnost tetrabenazina so preučevali pri uporabi enkratnega odmerka skupaj s hrano ali brez nje. Hrana ni vplivala na povprečne koncentracije v plazmi, c_{max} ali površino pod krivuljo v odvisnosti od časa (AUC) α -HTBZ ali β -HTBZ. Tetrabenazin se torej lahko jemlje ne glede na obroke hrane.

Porazdelitev

Pri uporabi enkratnih odmerkov v razponu od 12,5 do 50 mg tetrabenazina sta se največja koncentracija v plazmi in površina pod krivuljo presnovkov HTBZ povečevali sorazmerno z odmerkom, kar kaže na linearno kinetiko. Koncentracij tetrabenazina običajno ni mogoče zaznati. Rezultati študij na osnovi pozitronske emisijske tomografije (PET) pri ljudeh kažejo, da se po intravenskem injiciranju z ^{11}C označenega tetrabenazina ali α -HTBZ radioaktivnost hitro porazdeli v možganih, pri čemer je vezava največja v striatumu in najmanjša v korteksu. Študije na živalih kažejo obsežno porazdelitev v tkiva. Vezavo tetrabenazina, α -HTBZ in β -HTBZ na proteine so *in vitro* proučevali na človeški plazmi pri koncentracijah v razponu od 50 do 200 ng/ml. Vezava tetrabenazina se je gibala v razponu od 82 % do 85 %, α -HTBZ v razponu od 60 % do 68 %, vezava β -HTBZ pa v razponu od 59 % do 63 %. Presnovka α -HTBZ in β -HTBZ se v glavnem vežeta na albumin. Klinično modeliranje populacijske farmakokinetike kaže, da je porazdelitev α -HTBZ in β -HTBZ pri bolnikih obsežna.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi je bilo pri človeku ugotovljenih vsaj 19 presnovkov tetrabenazina. α -HTBZ, β -HTBZ in 9-desmetil- β -HTBZ so glavni presnovki v obtoku in se nato presnovijo v sulfatne ali glukuronidne konjugate. α -HTBZ in β -HTBZ nastaneta s karbonil-reduktazo predvsem v jetrih. α -HTBZ se O-dealkilira z encimi CYP450, predvsem z encimom CYP2D6, nekoliko pa tudi s CYP1A2, pri čemer nastane 9-desmetil- α -HTBZ. *In vitro* se α -HTBZ presnavlja tudi z encimom CYP3A4 do hidroksilnega presnovka (presnovkov), vendar pa ni znano, če je ta pot klinično pomembna *in vivo*. β -HTBZ se O-dealkilira predvsem z encimom CYP2D6, pri čemer nastane 9-desmetil- β -HTBZ.

Rezultati študij *in vitro* ne kažejo, da bi tetrabenazin, α -HTBZ ali β -HTBZ klinično pomembno zavirali encime CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ali CYP3A. Študije *in vitro* kažejo, da niti tetrabenazin niti njegova presnovka α - ali β -HTBZ verjetno klinično pomembno ne inducirajo encimov CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19.

Niti tetrabenazin niti njegova presnovka α - ali β -HTBZ pri klinično pomembnih koncentracijah *in vivo* verjetno niso substrati ali zaviralci P-glikoproteina. Možne interakcije z drugimi prenašalci niso bile ovrednotene.

Pri človeku se β -HTBZ nadalje presnovi v 9-desmetil- β -HTBZ, ki je glavni presnovek v obtoku pri človeku. Študije vezave na receptorje kažejo, da ne reagira z receptorji VMAT, vendar pa morda lahko vstopa v interakcije z nekaterimi dopaminskimi, sigma in α -adrenergičnimi receptorji. Študije presnove *in vitro*, ki bi ovrednotile potencial presnovka 9-desmetil- β -HTBZ za interakcije z drugimi zdravili, niso bile izvedene.

Izločanje

Po peroralni uporabi se tetrabenazin obsežno presnavlja v jetrih, presnovki pa se v glavnem izločijo preko ledvic. Razpolovni čas α -HTBZ je 7 ur, β -HTBZ 5 ur, 9-desmetil- β -HTBZ pa 12 ur. V študiji masne bilance pri 6 zdravih prostovoljcih se je približno 75 % odmerka izločilo z urinom, z blatom pa približno 7 do 16 % odmerka. V urinu človeka nespremenjenega tetrabenazina niso zasledili. Z urinom se v obliki α -HTBZ ali β -HTBZ izloči manj kot 10 % uporabljenega odmerka. Večino presnovkov v urinu predstavljajo presnovki iz obtoka, vključno s sulfatnimi in z glukuronidnimi konjugati presnovkov HTBZ, pa tudi produkti oksidativne presnove.

Bolniki z okvaro jeter

Vpliv okvare jeter na značilnosti farmakokinetike tetrabenazina in njegovih glavnih presnovkov so ovrednotili z enkratnim odmerkom 25 mg tetrabenazina pri 6 zdravih osebah, ki so bile enake starosti kot 6 oseb z okvaro jeter z ocenami od 5 do 9 po Child-Pugh-u. Pri bolnikih z normalnim delovanjem

jeter je tetrabenazin v plazmi skoraj nedokazljiv, pri bolnikih z okvaro jeter pa je dokazljiv, pri čemer njegov povprečni razpolovni čas ($t_{1/2}$) znaša 17,5 ur. Pri osebah z okvaro jeter se je vrednost c_{\max} glavnih presnovkov tetrabenazina, α - in β -HTBZ, v povprečju zmanjšala za < 10 %, mediana vrednosti T_{\max} je dosegla 1,75 ure, vrednost AUC α - in β -HTBZ pa se je povečala približno za 35 %. Pri bolnikih z okvaro jeter se je povprečna vrednost $t_{1/2}$ α - HTBZ podaljšala na približno 10 ur, β -HTBZ pa na 8,5 ure. Pri osebah z okvaro jeter se je navidezni delež pretvorbe tetrabenazina v α - in β -HTBZ zmanjšal, skupna sistemska izpostavljenost in razpolovni čas izločanja α - in β -HTBZ pa sta se povečala (bistveno pri oceni 9 po Child-Pugh-u), verjetno zaradi zmanjšane prvega prehoda in sistemske presnove tetrabenazina v kombinaciji z zmanjšanim očistkom primarnih presnovkov. O uporabi ponavljajočih se odmerkov tetrabenazina pri bolnikih z okvaro jeter (razredi A do C po Child-Pugh-u, ocena ≥ 5) ni podatkov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4). Varnost in učinkovitost večje izpostavljenosti tetrabenazinu in njegovim presnovkom nista znani, zato pri bolnikih z okvaro jeter ni mogoče zagotoviti varne uporabe tetrabenazina. Pri bolnikih z okvaro jeter je uporaba tetrabenazina kontraindicirana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so bili učinki peroralno uporabljenega tetrabenazina povezani z zmanjšanjem zalog monoaminov, kot sta serotonin in noradrenalin, v osrednjem živčevju. Delovanje je omejeno pretežno na možgane. Menijo, da učinek tetrabenazina na možganske amine pojasni njegove klinične učinke pri človeku. Pogosti simptomi so bili hipoaktivnost, letargija, škiljenje ali zaprte oči. Opazili so primarne farmakološke učinke, kot je sedacija, za katere menijo, da omejujejo velikost odmerka.

Genotoksičnost tetrabenazina so raziskovali s preskusom povratnih genskih mutacij pri bakterijah in v celicah sesalcev *in vitro* ter *in vivo*. Tetrabenazin *in vitro* v citotoksičnih koncentracijah ni povzročil točkastih mutacij DNK, je pa inducirал kromosomske aberacije v preiskovanih sesalskih celicah (ovarijske in pljučne celice kitajskega hrčka). *In vivo* tetrabenazin pri mikronukleusnem testu na kostnem mozgu samcev podgan in miši ni deloval genotoksično.

Po podatkih *in vivo* študij na podganah in miših tetrabenazin ni deloval kancerogeno ali onkogeno.

Tetrabenazin pri *in vivo* študijah ni vplival na plodnost podgan. V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile manjše od izpostavljenosti pri klinični uporabi, niso ugotovili vplivov na brejost ali preživetje *in utero* pri podganah. Pri samicah podgan so poročali o podaljšanju estrusnega ciklusa in zakasnitvi plodnosti. Tetrabenazin ni vplival na plodnost samcev podgan. Tetrabenazin pri podganah in kuncih ni deloval embriotoksično ali teratogeno. V študijah perinatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so poročali o večji neonatalni umrljivosti. Ti učinki iz perinatalnih in postnatalnih študij so bili pričakovani kot posredni učinki zaradi nezadostne skrbi mater, vendar pa neposrednega vpliva tetrabenazina na mladiče ni mogoče izključiti.

Tetrabenazin ali njegovi presnovki se pri pigmentiranih podganah vežejo na tkiva, ki vsebujejo melanin (npr. oči, koža, krzno). Po enkratnem peroralnem odmerku z radioaktivnim izotopom označenega tetrabenazina je bila radioaktivnost v očeh in krznu prisotna še 21 dni po odmerjanju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
smukec
magnezijev stearat
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete v beli plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprti z za otroke varno polipropilensko zaporko ter pakirani v škatlo.

Velikost pakiranja: 112 tablet

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 PPT3
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01677/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 6. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 3. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 9. 2021