

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 jakouurre. 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 käytöshäiriöiden 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 kesto.

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 maksan vajaatoiminta, ei ole tehty tutkimuksia. Keskiarkeaa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 50$ ml/min) tai vaikeaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) maksan 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 seuranta 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 osteoporoosiriskiin. 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 lumekontrollidussa 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. Tetrabenatsiiniannostuksen 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

Elinluokka	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 harvallyöntisyys
Verisuonisto						posturaalinen hypotensio, verenpaine kriisi
Ruoansulatuselimistö						nielemisvaikeudet, pahoinvointi, 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 suureneminen,

Elinluokka	Haittavaikutus					
						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 hidaslukkeisuus; 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, myoglobiiniivirtsaisuutta, 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-ajatusten/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 suositeltua 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 kliinisen 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-haittasapainon 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, sekavuus, harha-aistimukset, sedaatio, punoitus ja vapina.

Hoito koostuu yleisistä toimita, 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 merkittävämpi 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 jakaautuu 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 pääasiassa CYP450: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 metaboliatutkimuksia 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 suurenvat 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 piteni ja hedelmällisyys viivästy. 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
27.07.2021