

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenazine, 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 25 mg tetrabenazyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera również 64 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Żółtawą, cylindryczną tabletką o skośnych krawędziach i średnicy 7 mm, z oznaczeniem „CL25” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie płasawicy Huntingtona u osób dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### ***Dorośli***

Dawkowanie i sposób podawania są zmienne, dlatego zamieszczone w tym miejscu instrukcje mają jedynie charakter wskazówek. Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zespołów nadpobudliwości ruchowej.

Dawka początkowa to 12,5 mg jeden raz na dobę przez pierwszy tydzień. W drugim tygodniu dawka to 12,5 mg dwa razy na dobę, a w trzecim tygodniu — 12,5 mg trzy razy na dobę. Dawka dobową powinna być zwiększana o 12,5 mg, w odstępach jednego tygodnia.

Indywidualny zakres dawek optymalnych to zwykle 25–100 mg/dobę podzielone na dwa lub trzy podania. Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg. Dawki przekraczające 50 mg na dobę powinny być przyjmowane w postaci trzech podań na dobę. Maksymalna zalecana pojedyncza dawka to 37,5 mg.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak akatyzja, parkinsonizm, depresja, bezsenność, niepokój lub sedacja, należy przerwać zwiększanie dawki i zmniejszyć dawkę. Jeśli działanie niepożądane nie ustąpi, należy rozważyć zakończenie leczenia z użyciem tetrabenazyny lub rozpoczęcie innego swojego leczenia (np. podawania leków przeciwdepresyjnych).

Jeśli nie wystąpi poprawa po maksymalnej dawce podawanej przez siedem dni, jest mało prawdopodobne, że stosowanie tej substancji będzie korzystne dla pacjenta, zarówno po zwiększeniu dawki, jak i wydłużeniu czasu trwania leczenia.

#### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań u osób w wieku podeszłym, a dane farmakokinetyczne nie są rozstrzygające. Tetrabenazyna jest podawana pacjentom w podeszłym wieku w standardowej dawce bez wyraźnego działania szkodliwego, jednak występujące dość powszechnie w tej grupie pacjentów działania niepożądane przypominające chorobę Parkinsona mogą ograniczać stosowaną dawkę.

#### ***Dzieci i młodzież***

Stosowanie tetrabenazyny u dzieci i młodzieży w leczeniu płasawicy Huntingtona nie jest odpowiednie.

#### ***Pacjenci z niewydolnością wątroby***

Stosowanie tetrabenazyny jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha  $\geq 5$  lub klasa A–C) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### ***Pacjenci z niewydolnością nerek***

Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku pacjentów z umiarkowanym ( $CL_{kr}$  od  $\geq 30$  ml/min do  $< 50$  ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $CL_{kr} < 30$  ml/min) odpowiednie jest bardziej ostrożne podejście do zwiększania dawki w celu zapewnienia równowagi pomiędzy złagodzeniem objawów płasawicy i możliwymi działaniami niepożądanymi (patrz punkt 4.4).

#### ***Polimorfizm CYP2D6***

W przypadku pacjentów wymagających dawek przekraczających 50 mg na dobę należy rozważyć genotypowanie *CYP2D6*, w celu określenia, czy pacjenta cechuje wolny metabolizm, jeśli istnieją takie wskazania kliniczne (patrz punkt 4.5).

#### **Pacjenci z wolnym metabolizmem**

Maksymalna zalecana dawka dobową w przypadku pacjentów, zidentyfikowanych jako osoby z wolnym metabolizmem z udziałem izoenzymu *CYP2D6*, nie powinna przekraczać 50 mg, a maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 25 mg.

#### **Pacjenci z szybkim i pośrednim metabolizmem**

W przypadku pacjentów, zidentyfikowanych jako osoby z szybkim lub pośrednim metabolizmem z udziałem izoenzymu *CYP2D6*, do zmniejszenia objawów płasawicy może być konieczne zastosowanie dawek tetrabenazyny przekraczających 50 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać powoli w odstępach jednego tygodnia, a każde zwiększenie dawki dobowej powinno wynosić 12,5 mg. Maksymalna zalecana dawka dobową to 100 mg, a maksymalna zalecana pojedyncza dawka to 37,5 mg.

#### **Sposób podawania**

Tabletki do podawania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci, u których aktualnie występują myśli samobójcze (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Pacjenci z nieleczoną lub nieodpowiednio leczoną depresją (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Okres karmienia piersią.

- Pacjenci przyjmujący obecnie lub w ciągu ostatnich 14 dni inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) (patrz punkty 4.5 i 4.8).
- Pacjenci z niewydolnością wątroby (klasa A, B i C w skali Childa-Pugha, wynik oceny  $\geq 5$ ) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Pacjenci przyjmujący rezerpinę w ciągu ostatnich 20 dni (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Pacjenci z parkinsonizmem oraz hiperkinetycznym zespołem sztywności.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dawkę tetrabenazyny należy dostosować, aby ustalić najbardziej odpowiednią dawkę dla każdego pacjenta. Badania in vitro i in vivo wskazują, że metabolity tetrabenazyny  $\alpha$ -HTBZ i  $\beta$ -HTBZ są substratami dla enzymu CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Dlatego aktywność enzymu CYP2D6 u pacjenta i towarzyszące leki, które są silnymi inhibitorami CYP2D6 (patrz punkt 4.5), mogą mieć wpływ na zalecenia dotyczące dawkowania. Przy pierwszym przepisaniu terapię należy dostosowywać powoli przez kilka tygodni, aby umożliwić określenie dawki, która jednocześnie ogranicza płasawicę i jest dobrze tolerowana. Jeśli działanie niepożądane nie ustąpi lub nie zmniejszy się, należy rozważyć odstawienie tetrabenazyny.

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

##### Depresja i (lub) myśli samobójcze

Stosowanie tetrabenazyny może wywoływać depresję lub nasilać już istniejące stany depresyjne. W przypadku pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku leczenia pacjentów z depresją w wywiadzie lub wcześniejszymi próbami, bądź myślami samobójczymi (patrz również punkt 4.3). Stosowanie tetrabenazyny jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów, u których aktualnie występują myśli samobójcze lub którzy nie są leczeni w odpowiedni sposób z powodu depresji (patrz punkty 4.3, 4.8).

Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem występowania takich działań niepożądanych. Należy również poinformować pacjentów i ich opiekunów o zagrożeniach, a także poinstruować ich o konieczności natychmiastowego zgłaszania jakichkolwiek wątpliwości lekarzowi. W przypadku wystąpienia depresji lub myśli samobójczych można je kontrolować, zmniejszając dawkę tetrabenazyny i (lub) rozpoczynając leczenie lekami przeciwdepresyjnymi. Jeśli depresyjne myśli samobójcze są nasilone lub się utrzymują, należy rozważyć przerwanie leczenia z użyciem tetrabenazyny i rozpoczęcie leczenia przeciwdepresyjnego.

##### Gniew oraz agresja

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia lub nasilenia gniewu i zachowań agresywnych u pacjentów przyjmujących tetrabenazynę z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie.

##### Parkinsonizm

Stosowanie tetrabenazyny jest przeciwwskazane u pacjentów z parkinsonizmem (patrz punkt 4.3). Tetrabenazyna może indukować parkinsonizm i nasilać występujące już objawy choroby Parkinsona. Dawkę tetrabenazyny należy dostosowywać w oparciu o wskazania kliniczne w celu zminimalizowania tego działania niepożądanego.

##### Dyskineza późna:

Tetrabenazyna jest działającą ośrodkowo substancją zmniejszającą stężenie monoamin, co może wywołać objawy pozapiramidowe oraz teoretycznie skutkować wystąpieniem dyskinezy późnej u ludzi.

### **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

W przypadku pacjentów leczonych z użyciem tetrabenazyny bardzo rzadko zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS). Może on wystąpić niedługo po rozpoczęciu leczenia, po zmianie dawki lub po trwającym dłużej przyjmowaniu leku. Klinikznymi objawami NMS są wysoka gorączka, sztywność mięśni, zmiana stanu umysłowego i obawy niestabilności układu autonomicznego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowo może wystąpić zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej, mioglobinuria, rabdomioliza, a także ostra niewydolność nerek. W przypadku wystąpienia NMS należy natychmiast odstawić tetrabenazynę i rozpocząć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Jeśli pacjent wymaga leczenia z użyciem tetrabenazyny po ustąpieniu NMS, należy dokładnie rozważyć potencjalne ponowne wdrożenie terapii. Pacjenta należy uważnie monitorować, gdyż zgłaszano przypadki nawrotów NMS.

### **Wydłużenie odstępu QTc**

Tetrabenazyna powoduje niewielkie zwiększenie (maksymalnie o 8 ms) skorygowanego odstępu QT. Tetrabenazynę należy stosować ostrożnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc oraz u pacjentów z wrodzonymi zespołami długiego odstępu QT lub z zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie (patrz punkty 4.5 i 5.1) lub w przypadku wystąpienia schorzeń, wywołujących zaburzenia równowagi elektrolitowej, takich jak hipokaliemia.

### **Choroba serca**

Nie oceniano stosowania tetrabenazyny w przypadku pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą serca w wywiadzie.

### **Akatzja, niepokój ruchowy i pobudzenie**

Pacjentów przyjmujących tetrabenazynę należy monitorować pod kątem występowania akatzji, jak również objawów przedmiotowych i podmiotowych niepokoju ruchowego oraz pobudzenia, gdyż mogą one wskazywać na rozwój akatzji. Jeśli u pacjenta wystąpi akatzja, należy zmniejszyć dawkę tetrabenazyny. W przypadku niektórych pacjentów może być konieczne przerwanie leczenia.

### **Sedacja oraz senność**

Sedacja jest najczęstszym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę tetrabenazyny. Pacjentów należy przestrzec przed wykonywaniem czynności wymagających zwiększonej uwagi, takich jak kierowanie pojazdami mechanicznymi lub obsługa niebezpiecznych urządzeń, chyba że przyjmują oni dawkę podtrzymującą tetrabenazyny i wiedzą, w jaki sposób lek na nich wpływa.

### **Niedociśnienie ortostatyczne**

Tetrabenazyna w dawkach terapeutycznych może indukować niedociśnienie ortostatyczne. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy mogą być podatni na niedociśnienie lub jego wpływ. Należy rozważyć monitorowanie parametrów czynności życiowych w pozycji stojącej w przypadku pacjentów, którzy mogą być podatni na niedociśnienie.

### **Hiperprolaktynemia**

Tetrabenazyna zwiększa stężenie prolaktyny w surowicy krwi u ludzi. Po podaniu zdrowym ochotnikom dawki 25 mg maksymalne stężenia prolaktyny w osoczu zwiększały się 4- do 5-krotnie. Eksperymenty z wykorzystaniem hodowli tkankowych wskazują, że około jedna trzecia raków piersi u ludzi jest zależna od prolaktyny *in vitro*. Jest to potencjalnie istotny czynnik w przypadku rozważania stosowania tetrabenazyny w przypadku pacjenta z wykrytym wcześniej rakiem piersi. Chociaż zwiększone stężenie w surowicy może powodować brak miesiączki, mlekotok, ginekomastię i impotencję, znaczenie kliniczne zwiększonych stężeń prolaktyny w surowicy w przypadku większości pacjentów nie jest znane.

Przewlekłe zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (choć nieocenione w programie prac nad tetrabenazyną) zostało powiązane z małym stężeniem estrogenów i zwiększonym ryzykiem

osteoporozy. Jeśli występuje kliniczne podejrzenie objawowej hiperprolaktynemii, należy przeprowadzić odpowiednie badania laboratoryjne i rozważyć przerwanie leczenia tetrabenazyną.

#### Wiązanie z tkankami zawierającymi melaninę

Ponieważ tetrabenazyna oraz jej metabolity wiążą się z tkankami zawierającymi melaninę, mogą się w nich akumulować w miarę upływu czasu. Zwiększa to prawdopodobieństwo oddziaływania toksycznego tetrabenazyny na te tkanki po długotrwałym stosowaniu. Kliniczne znaczenie wiązania się tetrabenazyny do tkanek zawierających melaninę nie jest znane. Chociaż nie istnieją określone zalecenia dotyczące wykonywania okresowych badań okulistycznych, osoby przepisujące lek powinny być świadome możliwości wystąpienia oddziaływania na gałkę oczną po długotrwałym narażeniu (patrz punkt 5.1).

#### Dysfagia

Dysfagia jest elementem składowym choroby Huntingtona. Jednak leki zmniejszające przekąźnictwo dopaminergiczne były wiązane z zaburzeniami czynności przełyku oraz dysfagią. Dysfagia może być związana z aspiracyjnym zapaleniem płuc. W trwającym 12 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród pacjentów z płasawicą związaną z chorobą Huntingtona dysfagię obserwowano u 4% pacjentów leczonych tetrabenazyną oraz 3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. W trwających 48 i 80 tygodni badaniach, prowadzonych metodą otwartej próby, dysfagię obserwowano odpowiednio u 10% i 8% pacjentów leczonych tetrabenazyną. Niektóre przypadki dysfagii były związane z aspiracyjnym zapaleniem płuc. Nie wiadomo, czy te zdarzenia były związane z leczeniem.

#### Niewydolność wątroby

Bezpieczeństwo i właściwości farmakokinetyczne pojedynczej dawki tetrabenazyny nie zostały w pełni ocenione w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby (klasa A–C w skali Childa-Pugha, wynik oceny  $\geq 5$ ) i brak jest danych dotyczących wielokrotnego stosowania dawek tetrabenazyny w przypadku takich pacjentów. W przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha 5–9) tempo przemiany tetrabenazyny do głównych metabolitów,  $\alpha$  i  $\beta$ HTBZ, jest zmniejszone, a narażenie i okres półtrwania  $\alpha$  i  $\beta$ HTBZ są zwiększone (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.1).

#### Niewydolność nerek

Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednak wiadomo, że wraz z wiekiem dochodzi do zmniejszenia czynności nerek, co może prowadzić do zmniejszonego klirensu tetrabenazyny,  $\alpha$ HTBZ i  $\beta$ HTBZ. Na podstawie analizy farmakokinetycznej pomiędzy populacjami badania stwierdzono, że wraz z wiekiem dochodziło do zmniejszenia klirensu tetrabenazyny,  $\alpha$ HTBZ i  $\beta$ HTBZ. Zależność pomiędzy wiekiem i klirensem uznano za istotną statystycznie.

#### Badania laboratoryjne

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania tetrabenazyny nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w parametrach laboratoryjnych. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną tetrabenazyna powodowała niewielki wzrost wartości średnich parametrów laboratoryjnych AlAT i AspAT w porównaniu z placebo.

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tetrabenazyny u dzieci i młodzieży.

#### Laktoza

**U pacjentów z rzadkimi chorobami genetycznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zaburzone wchłanianie glukozy-galaktozy, nie należy stosować tego leku.**

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Inhibitory monoaminooksydazy

Tetrabenazyny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) z powodu ryzyka interakcji prowadzących do przelomu nadciśnieniowego (patrz punkt 4.3). Musi upłynąć co najmniej 14 dni między przerwaniem stosowania IMAO, a rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną.

### Rezerpina

Jednoczesne stosowanie tetrabenazyny i rezerpiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Rezerpina wiąże się nieodwracalnie z VMAT2, a czas utrzymywania się jej działania to kilka dni. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z rezerpiny na tetrabenazynę. Przed rozpoczęciem podawania tetrabenazyny lekarz powinien odczekać na ponowne wystąpienie objawów płasawicy w celu uniknięcia przedawkowania i dużego zmniejszenia stężenia serotoniny oraz noradrenaliny w OUN. Ponieważ działanie rezerpiny może utrzymywać się przez dłuższy czas, należy kierować się oceną kliniczną i ostrożnością w przypadku czasu od przerywania leczenia do momentu rozpoczęcia podawania tetrabenazyny.

### Inhibitory izoenzymu CYP2D6

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że metabolity tetrabenazyny —  $\alpha$ HTBZ oraz  $\beta$ HTBZ — są substratami izoenzymu CYP2D6. Należy zachować ostrożność podczas włączania do leczenia silnego inhibitora cytochromu CYP2D6 (takiego jak fluoksetyna, paroksetyna, chinidyna, bupropion) w przypadku pacjenta leczonego tetrabenazyną w stałej dawce (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć zmniejszenie dawki tetrabenazyny. Wpływ umiarkowanych lub słabych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 nie jest znany. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji z paroksetyną, silnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, wartość AUC w przypadku  $\alpha$ HTBZ oraz  $\beta$ HTBZ uległa zwiększeniu odpowiednio o 3,4 raza i 9,6 raza. W przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów izoenzymu CYP2D6 dawka tetrabenazyny nie powinna przekraczać 25–50 mg na dobę.

### Inne inhibitory cytochromu P450

Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się istotnej klinicznie interakcji pomiędzy tetrabenazyną lub  $\beta$ HTBZ a innymi inhibitorami bądź induktorami cytochromu P450. Czynny metabolit  $\alpha$ HTBZ jest również metabolizowany *in vitro* przez izoenzymy CYP1A2 i CYP3A4; nie przeprowadzono badań *in vivo* z użyciem inhibitorów tych enzymów. Należy zachować ostrożność podczas dodawania do leczenia silnego inhibitora izoenzymu CYP1A2 (takiego jak cyprofloksacyna, fluwoksamina) lub CYP3A4 (takiego jak ketokonazol, rytonawir) w przypadku pacjentów przyjmujących tetrabenazynę w stałej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawki w przypadku pacjenta z wolnym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 lub w przypadku jednoczesnego przyjmowania inhibitora izoenzymu CYP2D6.

### Lewodopa

Tetrabenazyna hamuje aktywność lewodopy i przez to zmniejsza jej działanie.

### Jednoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych

Działania niepożądane, takie jak wydłużenie odstępu QTc, NMS oraz zaburzenia pozapiramidowe, mogą zostać nasilone przez jednoczesne stosowanie antagonistów dopaminy i tetrabenazyny. Możliwe jest wystąpienie istotnego zmniejszenia stężenia dopaminy podczas jednoczesnego podawania tetrabenazyny oraz leków przeciwpsychotycznych (np. haloperydolu, chlorpromazyny) lub antagonistów receptorów dopaminy, takich jak metoklopramid, a pacjentów należy monitorować klinicznie pod kątem rozwoju parkinsonizmu.

### Leki przeciwnadciśnieniowe i betaadrenolityczne

Jednoczesne stosowanie tetrabenazyny z lekami przeciwnadciśnieniowymi i betaadrenolitycznymi może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego.

### Interakcja z lekami działającymi hamująco na OUN

Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia addycyjnego działania sedacyjnego w przypadku jednoczesnego stosowania tetrabenazyny z lekami działającymi hamująco na OUN (w tym alkoholem, lekami przeciwpsychotycznymi, nasennymi i opioidowymi).

#### Leki wydłużające odstępu QTc

Tetrabenazynę należy stosować z zachowaniem ostrożności wraz z lekami o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QTc, w tym z lekami przeciwpsychotycznymi (np. chlorpromazyna, tiorydazyna), antybiotykami (np. gatyfloksacyna, moksyflokscacyna) i lekami przeciwartmicznymi klasy IA i III (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol); (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### Glikoproteina P (Pgp)

W badaniu przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników wykazano, że tetrabenazyna (w dawce 25 mg dwa razy na dobę przez 3 dni) nie miała wpływu na glikoproteinę P w układzie pokarmowym. Tetrabenazyna nie wykazała interakcji z digoksyną będącą substratem glikoproteiny P. Wyniki badań *in vitro* również nie sugerują, aby tetrabenazyna lub jej metabolity pełniły funkcję induktorów bądź inhibitorów glikoproteiny P.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania tetrabenazyny przez kobiety w ciąży lub dane te są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania tetrabenazyny w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Wpływ tetrabenazyny na akcję porodową oraz przebieg porodu u ludzi nie jest znany.

#### Okres karmienia piersią

Nie wiadomo, czy tetrabenazyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Stosowanie tetrabenazyny jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu tetrabenazyny na płodność u ludzi. U szczurów obserwowano zaburzenie cyklu rujowego (patrz punkt 5.3). Tetrabenazyna może wpływać na zdolność kobiet do zajścia w ciążę.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tetrabenazyna wpływa w stopniu od umiarkowanego do dużego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że tetrabenazyna może powodować senność i z tego powodu może w różnym stopniu, zależnie od dawki i indywidualnej podatności, wpływać na zdolność do wykonywania czynności złożonych (prowadzenie pojazdów, obsługiwane urządzeń mechanicznych itp.) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych tetrabenazynę podawano 773 uczestnikom badania i pacjentom. Warunki oraz czas trwania narażenia na tetrabenazynę różniły się istotnie i obejmowały pojedynczą dawkę oraz wiele dawek w klinicznych badaniach właściwości farmakologicznych u zdrowych ochotników

(n = 259) oraz w badaniach prowadzonych metodą otwartej (n = 529) i podwójnie ślepej próby (n = 84) u pacjentów.

W trwającym 12 tygodni, randomizowanym badaniu klinicznym, prowadzonym wśród pacjentów z chorobą Huntingtona z grupą kontrolną otrzymująca placebo, działania niepożądane występowały częściej w grupie otrzymującej tetrabenazynę, niż w grupie placebo. W przypadku 49 spośród 54 (91%) pacjentów otrzymujących tetrabenazynę wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w dowolnym momencie trwania badania. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (z częstością ponad 10% i większą o co najmniej 5% niż w przypadku placebo) to sedacja i (lub) senność (31% w por. z 3% w grupie placebo), zmęczenie (22% w por. z 13% w grupie placebo), bezsenność (22% w por. z 0% w grupie placebo), depresja (19% w por. z 0% w grupie placebo), akatyzyja (19% w por. z 0% w grupie placebo) i nudności (13% w por. z 7% w grupie placebo).

Zwiększanie dawki zostało przerwane lub dawka leku została zmniejszona z powodu jednego lub większej liczby działań niepożądanych w przypadku 28 spośród 54 (52%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej tetrabenazynę. Do tych działań niepożądanych należała sedacja (15%), akatyzyja (7%), parkinsonizm (4%), depresja (3%), niepokój (2%), zmęczenie (1%) i biegunka (1%). U niektórych pacjentów wystąpiło więcej niż jedno działanie niepożądane i z tego powodu zostali oni uwzględnieni w zestawieniach więcej niż jeden raz. Depresja, zmęczenie, bezsenność, sedacja/senność, parkinsonizm i akatyzyja mogą być zależne od dawki i mogą ustąpić lub ulec osłabieniu po zmianie dawkowania bądź zastosowaniu określonego leczenia. Jeśli działanie niepożądane nie ustąpi lub jego nasilenie nie ulegnie zmniejszeniu, należy rozważyć przerwanie leczenia z użyciem tetrabenazyny. W badaniach klinicznych najczęstszymi przyczynami przerywania leczenia z użyciem tetrabenazyny były depresja, sedacja/senność oraz parkinsonizm i (lub) akatyzyja.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po przerwaniu leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w tym miejscu, jeśli była znana, jednak w przypadku niektórych działań niepożądanych dokładne oszacowanie częstości występowania nie było możliwe w oparciu o dostępne dane.

#### **Klasyfikacja układów i narządów**

#### **Działanie niepożądane**

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	bardzo rzadko	nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					zapalenie płuc	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					leukopenia	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	depresja	pobudzenie, niepokój, bezsenność,			agresja, złość, myśli	dezorientacja, nerwowość, niepokój



	splątanie	samobójcze	ruchowy, zaburzenia snu
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		zmniejszenie apetytu,	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	akatyzyja, senność, parkinsonizm drżenie, nadmierne wydzielanie śliny	złośliwy zespół neuroleptyczny	ataksja, dystonia, utrata pamięci, zawroty głowy
<b>Zaburzenia oka</b>		napad wejrzeniowy światłowstręt	
<b>Zaburzenia serca</b>			rzadkoskurcz
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			niedociśnienie ortostatyczne, przełom nadciśnieniowy trudności w połykaniu, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, biegunka, zaparcia, suchość w jamie ustnej
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			nadmierne pocenie
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka, świąd, pokrzywka	zaburzenia cyklu miesięczkowego
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			zmęczenie, osłabienie, hipotermia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
<b>Badania diagnostyczne</b>		zmniejszenie masy ciała	hiperprolaktynemia, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		upadek	

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Objawy pozapiramidowe (ang. Extrapyramidal Symptoms, EPS)

Wystąpienie akatyzy (w tym hiperkinezy, niepokoju ruchowego) zgłoszono w przypadku 10 pacjentów (19%) otrzymujących tetrabenazynę (n = 54) w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zdarzenia pozapiramidowe (parkinsonizm, w tym problemy z chodem i utrzymaniem równowagi oraz bradykinezya; dystonia) zostały zgłoszone w przypadku 8 pacjentów (15%) leczonych tetrabenazyną w tym samym badaniu. Jakikolwiek zdarzenie pozapiramidowe zostało stwierdzone w przypadku 18 pacjentów (33%), jednak żaden z tych przypadków nie wystąpił w grupie otrzymującej placebo (n = 30) (patrz punkt 4.4).

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) to schorzenie zagrażające życiu, którego występowanie zgłaszano bardzo rzadko w przypadku pacjentów leczonych z użyciem tetrabenazyny. Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. Klinicznymi objawami NMS są wysoka gorączka, sztywność mięśni, zmiana stanu umysłowego i oznaki niestabilności układu autonomicznego (nieregularne tętno lub wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, nadmierne pocenie i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej, mioglobiniurę, rabdomiolizę, a także ostrą niewydolność nerek. W przypadku wystąpienia NMS należy natychmiast odstawić tetrabenazynę i rozpocząć odpowiednie leczenie podtrzymujące (patrz punkt 4.4).

#### Depresja i myśli samobójcze

W trwającym 12 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród pacjentów z płasawicą Huntingtona w przypadku 10 spośród 54 pacjentów (19%) leczonych tetrabenazyną zgłoszono wystąpienie działania niepożądanego w postaci depresji lub nasilenia depresji, w porównaniu do braku takich zdarzeń w liczącej 30 pacjentów grupie otrzymującej placebo. W dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby (w jednym badaniu 29 pacjentów otrzymywało tetrabenazynę przez maksymalnie 48 tygodni, a w drugim badaniu tetrabenazynę podawano przez maksymalnie 80 tygodni w grupie 75 pacjentów) częstość występowania depresji/nasilenia depresji wyniosła 35%. We wszystkich badaniach dotyczących stosowania tetrabenazyny w leczeniu płasawicy Huntingtona (n = 187) jeden pacjent popełnił samobójstwo, jeden podjął próbę samobójczą, a u sześciu pacjentów wystąpiły myśli samobójcze. Jednak ryzyko popełnienia samobójstwa przez pacjentów z płasawicą Huntingtona jest zwiększone niezależnie od występowania depresji. Nie jest możliwe dokładne oszacowanie ryzyka wystąpienia myśli i (lub) zachowań samobójczych związanych z tetrabenazyną (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Senność

Senność jest najczęstszym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę tetrabenazyny. W trwającym 12 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród pacjentów z płasawicą Huntingtona senność obserwowano u 17/54 (31%) pacjentów leczonych z użyciem tetrabenazyny oraz u 1 (3%) pacjenta, który otrzymywał placebo. Senność była powodem przerwania zwiększania dawki tetrabenazyny i (lub) zmniejszenia dawki w przypadku 15/54 (28%) pacjentów. We wszystkich poza jednym przypadkiem zmniejszenie dawki tetrabenazyny spowodowało zmniejszenie sedacji. W trwających 48 i 80 tygodni badaniach prowadzonych metodą otwartej próby senność obserwowano odpowiednio u 17% i 57% pacjentów leczonych z użyciem tetrabenazyny. U niektórych pacjentów senność występowała po dawkach mniejszych od dawek zalecanych (patrz punkt 4.4).

#### Badania laboratoryjne

Po podaniu 25 mg tetrabenazyny zdrowym ochotnikom maksymalne stężenia prolaktyny w osoczu wzrosły 4- do 5-krotnie. Zmiany stężenia prolaktyny w surowicy krwi nie były monitorowane w programie klinicznym opracowywania tetrabenazyny.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania tetrabenazyny nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w parametrach laboratoryjnych. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną tetrabenazyna powodowała niewielkie zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w porównaniu z placebo.

### Dzieci i młodzież

Tetrabenazyna nie jest przeznaczona do stosowania u dzieci i młodzieży. Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w grupie dzieci i młodzieży.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

**Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa**

Tel.: +48 22 49 21 301

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy związane z przedawkowaniem tetrabenazyny mogą obejmować: ostrą dystonię, napad wejrzeniowy, nudności, wymioty, biegunkę, nasilone pocenie, hipotermię, niedociśnienie, splątanie, omamy, sedację, zaczerwienienie i drżenie.

Leczenie należy prowadzić zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu jakichkolwiek leków oddziałujących na OUN. Zalecane jest ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. Należy monitorować rytm pracy serca oraz parametry czynności życiowych pacjenta. W przypadku przedawkowania należy zawsze brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami jednocześnie. Korzystne może okazać się stosowanie węgla aktywowanego, jeśli zostanie on podany w niedługim czasie po przedawkowaniu.

Nie oceniono wpływu hemodializy na tetrabenazynę,  $\alpha$ HTBZ ani  $\beta$ HTBZ. Tetrabenazyna ulega szybkiemu i silnemu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Duża objętość dystrybucji oraz umiarkowane (~60%) wiązanie z białkami tetrabenazyny oraz jej głównych metabolitów mogą nie zapewniać odpowiedniego obniżenia stężeń w osoczu w przypadku przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy; kod ATC: N07XX06  
Tetrabenazyna jest syntetyczną pochodną benzylocholinolizyny.

#### Mechanizm działania

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że tetrabenazyna hamuje odwracalnie ludzki transporter pęcherzykowy monoamin typu 2 (ang. vesicular monoamine transporter type 2, VMAT2) ( $K_i \approx 100$  nM), co skutkuje zmniejszonym wychwytem monoamin do pęcherzyków synaptycznych i zubożeniem ich zasobów. VMAT2 znajduje się głównie na zewnętrznej błonie pęcherzyków synaptycznych w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniach wykazano, że  $\alpha$ -HTBZ (dihydrotetrabenazyna), główny metabolit czynny tetrabenazyny, ma zbliżone powinowactwo i większą selektywność dla VMAT2. Z powodu bardzo szybkiego metabolizmu tetrabenazyny większość działań farmakologicznych jest prawdopodobnie stymulowana przez  $\alpha$ HTBZ. Natomiast  $\beta$ HTBZ nie wiąże się z VMAT2.

Na poziomie synaptycznym tetrabenazyna powoduje odwracalne zmniejszenie stężenia monoamin w pęcherzykach presynaptycznych. Tetrabenazyna powoduje preferencyjne zmniejszenie stężenia dopaminy, a także wpływa w mniejszym stopniu na stężenia innych monoamin — noradrenaliny i serotoniny. Zmniejszenie stężenia neuroprzebieżników po pojedynczej dawce tetrabenazyny jest odwracalne i zwykle utrzymuje się przez kilka godzin. Ta cecha odróżnia ten lek od rezerpiny, która powoduje długotrwałe zmniejszenie stężenia monoamin.

Tetrabenazyna wykazuje *in vitro* słabe powinowactwo do wiązania z receptorem dopaminy D2 ( $K_i = 2100$  nM).

#### Działania farmakodynamiczne

Wpływ pojedynczej dawki tetrabenazyny wynoszącej 25 mg lub 50 mg na odstęp QT zbadano w badaniu randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród zdrowych osób płci męskiej i żeńskiej z podawaniem moksyflokscyny, jako kontroli dodatkowej. Tetrabenazyna w dawce 50 mg spowodowała wydłużenie odstępu QTc średnio o 8 ms (90% CI: 5,0; 10,4 ms). Dodatkowe dane sugerują, że hamowanie aktywności izoenzymu CYP2D6 u osób zdrowych po jednokrotnym podaniu dawki 50 mg tetrabenazyny nie powoduje dalszego zwiększenia wpływu na odstęp QTc. Nie oceniano wpływu w przypadku większego narażenia na tetrabenazynę ani jej metabolity (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tetrabenazyna oraz jej metabolity wiążą się z tkankami zawierającymi melaninę i mogą się w nich kumulować w miarę upływu czasu (patrz punkty 4.4 i 5.3).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tetrabenazyny w leczeniu płasawicy w przebiegu choroby Huntingtona została pierwotnie określona w wieloośrodkowym badaniu randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (nr 103.004) wśród 84 pacjentów leczonych ambulatoryjnie z rozpoznaniem choroby Huntingtona (54 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej tetrabenazynę, a 30 — do grupy przyjmującej placebo). Rozpoznanie choroby Huntingtona zostało postawione w oparciu o wywiad rodzinny, badanie neurologiczne oraz badania genetyczne. Leczenie trwało 12 tygodni i obejmowało 7-tygodniowy okres zwiększania dawki oraz 5-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, po którym nastąpił trwający 1 tydzień okres eliminacji. Leczenie rozpoczynano od dawki 12,5 mg tetrabenazyny na dobę, którą zwiększano w odstępach tygodniowych o 12,5 mg do momentu osiągnięcia satysfakcjonującej kontroli płasawicy, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych lub osiągnięcia maksymalnej dawki 100 mg na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności był łączny wynik dotyczący oceny płasawicy, stanowiący element skali oceny choroby Huntingtona (Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS). Na tej skali nasilenie płasawicy ocenia się w zakresie od 0 do 4 (gdzie 0 oznacza brak płasawicy) w odniesieniu do 7 różnych części ciała. Kryterium włączenia był łączny wynik oceny płasawicy (ang. Total Chorea Score, TCS) na poziomie  $\geq 10$  (mediana: 14 punktów). Wynik TCS w grupie otrzymującej lek badany uległ zmniejszeniu szacunkowo o 5,0 jednostki w trakcie leczenia podtrzymującego (średnie wartości z tygodnia 9. i 12. w porównaniu z wynikiem w punkcie początkowym badania) w porównaniu z szacowaną wartością rzędu 1,5 jednostki w przypadku grupy otrzymującej placebo. Wpływ leczenia, wynoszący 3,5 jednostki, był istotny statystycznie. Podczas badania kontrolnego w 13 tygodniu badania nr 1 (1 tydzień po przerwaniu przyjmowania leku badanego) wynik TCS w przypadku pacjentów otrzymujących tetrabenazynę powrócił do wartości początkowych. W trakcie badania jeden pacjent z grupy otrzymującej tetrabenazynę popełnił samobójstwo. Wystąpienie lub nasilenie depresji zostało odnotowane w przypadku 8 z 54 pacjentów leczonych tetrabenazyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8).

Przeprowadzono badanie oceniające skutki odstawienia leku z grupą kontrolną otrzymującą placebo (nr 103.005) w grupie 30 pacjentów leczonych metodą otwartej próby tetrabenazyną przez co najmniej 2 miesiące. Po przerwaniu leczenia tetrabenazyną objawy płasawicy wróciły po jednym lub dwóch dniach. Chociaż badanie zakończyło się niepowodzeniem z powodu naruszeń protokołu, a porównanie nie osiągnęło istotności statystycznej ( $p = 0,1$ ), oszacowany wpływ leczenia był zbliżony do obserwowanego w badaniu nr 1 (około 3,5 jednostki). Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych leku związanych z efektem odbicia lub zespołem z odstawienia.

### Dzieci i młodzież

PDCO/EMA zezwoliła na odstępstwo w kwestii wymogu prowadzenia badań dotyczących produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia choroby Huntingtona w przypadku wszystkich podgrup dzieci i młodzieży, gdyż schorzenie to nie występuje w normalnych warunkach u dzieci i młodzieży. Z tego powodu badania u dzieci nie mają zastosowania.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym tetrabenazyna wchłania się w co najmniej 75%. Po pojedynczym podaniu doustnym dawki z przedziału od 12,5 mg do 50 mg stężenia tetrabenazyny w osoczu są zasadniczo mniejsze od granicy wykrywalności ze względu na szybki i silny efekt pierwszego przejścia w wątrobie, gdzie reduktaza karbonylowa przekształca tetrabenazynę w metabolity czynny  $\alpha$ dihydrotetrabenazynę ( $\alpha$ HTBZ) i nieczynny metabolit  $\beta$ dihydrotetrabenazynę ( $\beta$ HTBZ). Maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ )  $\alpha$ HTBZ oraz  $\beta$ HTBZ są osiągane od 1 do 1½ godziny po podaniu dawki.

Wpływ pożywienia na dostępność biologiczną tetrabenazyny został zbadany wśród pacjentów, którym podano pojedynczą dawkę podczas posiłku i bez posiłku. Pożywienie nie wpływa na średnie stężenia w osoczu, wartość  $C_{max}$  ani pole powierzchni pod krzywą stężenia do czasu (AUC)  $\alpha$ HTBZ ani  $\beta$ HTBZ. W związku z tym tetrabenazynę można podawać niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki mieszczącej się w zakresie od 12,5 mg do 50 mg tetrabenazyny maksymalne stężenie w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą dla metabolitów HTBZ rośnie proporcjonalnie do dawki, co wskazuje na kinetykę liniową. Stężenia tetrabenazyny zwykle nie są wykrywalne. Wyniki badań obejmujących skanowanie metodą PET wykazały, że po wstrzyknięciu dożylnym tetrabenazyny lub  $\alpha$ HTBZ znakowanej węglem  $^{14}C$  radioaktywność ulega szybkiej dystrybucji do mózgu, z największym stopniem wiązania z prążkowiec i najsłabszym wiązaniem z korą mózgu.

Wyniki badań na zwierzętach sugerują silną dystrybucję do tkanek. Zbadano wiązanie *in vitro* tetrabenazyny,  $\alpha$ HTBZ i  $\beta$ HTBZ z białkami ludzkiego osocza w przypadku stężeń mieszczących się w przedziale od 50 ng/ml do 200 ng/ml. Wiązanie tetrabenazyny mieściło się w zakresie 82–85%, wiązanie  $\alpha$ HTBZ było rzędu 60–68%, a wiązanie  $\beta$ HTBZ wyniosło 59–63%. Metabolity —  $\alpha$ HTBZ i  $\beta$ HTBZ — są wiązane głównie przez albuminę. Modelowanie farmakokinetyczne w populacji klinicznej wskazuje, że  $\alpha$ HTBZ i  $\beta$ HTBZ ulegają szerokiej dystrybucji w ciele pacjentów.

### Metabolizm

Zidentyfikowano co najmniej 19 metabolitów powstających po podaniu doustnym tetrabenazyny.  $\alpha$ HTBZ,  $\beta$ HTBZ i 9desmetylo $\beta$ HTBZ to główne metabolity krążące, które ulegają dalszemu metabolizmowi do koniugatów siarczanowych lub glukuronidowych.  $\alpha$ HTBZ i  $\beta$ HTBZ powstają w drodze aktywności reduktazy karbonylowej głównie w wątrobie.  $\alpha$ HTBZ ulega Odealkilacji katalizowanej przez enzymy cytochromu CYP450, głównie izoenzym CYP2D6, przy pewnym udziale izoenzymu CYP1A2, z wytworzeniem 9desmetylo $\alpha$ HTBZ. *In vitro*  $\alpha$ HTBZ jest również metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 do metabolitów hydroksylowych, jednak nie jest jasne, czy

ta ścieżka ma znaczenie kliniczne *in vivo*.  $\beta$ HTBZ ulega Odealkilacji katalizowanej głównie przez izoenzym CYP2D6 z wytworzeniem 9desmetylo $\beta$ HTBZ.

Wyniki badań *in vitro* sugerują, że ani tetrabenazyna,  $\alpha$ HTBZ, ani  $\beta$ HTBZ nie wpływają na istotne klinicznie hamowanie izoenzymów CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 lub CYP3A. Wyniki badań *in vitro* sugerują, że ani tetrabenazyna, ani jej metabolity  $\alpha$  i  $\beta$ HTBZ nie wpływają na istotną klinicznie indukcję izoenzymów CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19.

Ani tetrabenazyna, ani jej metabolity  $\alpha$  i  $\beta$ HTBZ nie stanowią substratów ani inhibitorów glikoproteiny P w istotnych klinicznie stężeniach *in vivo*. Nie oceniano potencjalnych interakcji z innymi transporterami.

U ludzi  $\beta$ HTBZ ulega dalszemu metabolizmowi do 9desmetylo $\beta$ HTBZ stanowiącą główny metabolit krążący. Wyniki badań dotyczących wiązania z receptorami wskazały, że nie wchodzi ona w interakcje z receptorami VMAT, lecz może potencjalnie wywierać wpływ na wybrane receptory dopaminy, sigma i  $\alpha$ adrenergiczne. Nie przeprowadzono żadnych badań *in vitro* dotyczących metabolizmu w celu oceny potencjału interakcji metabolitu 9desmetylo $\beta$ HTBZ z innymi lekami.

#### Eliminacja

Po podaniu doustnym tetrabenazyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, a jej metabolity są głównie wydalane przez nerki. Okres półtrwania  $\alpha$ HTBZ,  $\beta$ HTBZ oraz 9desmetylo $\beta$ HTBZ wynosi odpowiednio 7 godzin, 5 godzin i 12 godzin. W badaniu dotyczącym bilansu masowego przeprowadzonym w grupie 6 zdrowych ochotników około 75% dawki było wydalane z moczem, a metabolity wykrywane w kale stanowiły około 7–16% dawki. W ludzkim moczu nie stwierdza się tetrabenazyny w postaci niezmienionej. Wydalanie  $\alpha$ HTBZ lub  $\beta$ HTBZ z moczem stanowi 10% podanej dawki. Większość metabolitów w moczu stanowią metabolity krążące, w tym koniugaty siarczanowe i glukuronidowe, jak również produkty utleniania.

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Wpływ niewydolności wątroby na właściwości farmakokinetyczne tetrabenazyny oraz jej głównych metabolitów oceniono przez podanie pojedynczej dawki 25 mg tetrabenazyny 6 zdrowym uczestnikom badania dopasowanym wiekowo do 6 pacjentów z niewydolnością wątroby i wynikiem oceny w skali Childa-Pugha od 5 do 9. Tetrabenazyna jest w minimalnym stopniu wykrywana w osoczu osób z prawidłową czynnością wątroby, natomiast w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby możliwe jest jej wykrycie w osoczu po średnim czasie  $t_{1/2}$  wynoszącym 17,5 godziny. Wartość  $C_{max}$  głównych metabolitów tetrabenazyny —  $\alpha$  oraz  $\beta$ HTBZ — uległa średnio obniżeniu o <10% u pacjentów z niewydolnością wątroby. Mediana czasu  $T_{max}$  dla metabolitów  $\alpha$  i  $\beta$ HTBZ wyniosła 1,75 godziny, podczas gdy wartości AUC uległy zwiększeniu o około 35%. Średni czas eliminacji  $t_{1/2}$  dla  $\alpha$ - i  $\beta$ -HTBZ w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby uległ wydłużeniu odpowiednio do około 10 i 8,5 godziny. W przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby widoczne tempo przekształcania tetrabenazyny do  $\alpha$  i  $\beta$ HTBZ uległo zmniejszeniu, a łączne narażenie ogólnoustrojowe oraz okres półtrwania w fazie eliminacji  $\alpha$  i  $\beta$ HTBZ zwiększeniu (istotnie w przypadku wyniku 9 oceny w skali Childa-Pugha) prawdopodobnie z powodu zmniejszonego efektu pierwszego przejścia i metabolizmu ogólnoustrojowego tetrabenazyny w połączeniu ze zmniejszonym klirensiem głównych metabolitów. Brak jest danych dotyczących wielokrotnego podawania dawek tetrabenazyny w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby (klasa A–C w skali Childa-Pugha, wynik oceny  $\geq 5$ ) (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4.) Bezpieczeństwo i skuteczność zwiększonego narażenia na tetrabenazynę oraz jej metabolity nie jest znane i nie jest możliwe zapewnienie bezpiecznego stosowania tego leku u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie tetrabenazyny w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach dotyczących toksyczności wielokrotnie podawanych dawek obserwowano, że doustne podawanie tetrabenazyny było związane ze zubożeniem magazynów centralnych monoamin, takich jak serotonina i noradrenalina. To działanie jest głównie ograniczone do mózgu. Uważa się, że wpływ tetrabenazyny na aminy w mózgu wyjaśnia jej kliniczne działanie u człowieka. Częstymi objawami była zmniejszona aktywność, letarg, zez lub zamknięcie oczu. Obserwowano głównie działania farmakologiczne, takie jak sedacja, które zostały uznane za czynnik ograniczający dawkę.

Genotoksyczność tetrabenazyny badano z użyciem testu rewersji mutacji genu w komórkach bakteryjnych oraz w komórkach ssaków *in vitro* i *in vivo*. W badaniach *in vitro* cytotoksyczne stężenia tetrabenazyny nie indukowały mutacji punktowych w DNA, jednak powodowały aberracje chromosomowe w badanych komórkach ssaków (komórki jajnika oraz płuc chomika chińskiego). W badaniach *in vivo* nie wykazano genotoksyczności tetrabenazyny w teście mikrojąderkowym z użyciem szpiku kostnego samców szura i myszy.

Zgodnie z wynikami badań *in vivo* przeprowadzonych u szczurów i myszy nie stwierdzono właściwości rakotwórczych ani onkogennych tetrabenazyny.

Tetrabenazyna nie miała wpływu na płodność szczurów w badaniach *in vivo*. W badaniu dotyczącym płodności oraz wczesnych etapów rozwoju zarodkowego przy narażeniu ogólnoustrojowym mniejszym od obserwowanego klinicznie nie stwierdzono dowodów na wpływ na ciążę lub przeżycie płodów u szczurów. U samic szczura obserwowano wydłużenie cyklu rujowego i opóźnienie płodności. Tetrabenazyna nie miała wpływu na płodność samców szczura. Nie stwierdzono działania embriotoksycznego ani teratogennego tetrabenazyny u szczurów i królików. W badaniu dotyczącym rozwoju płodowego i pourodzeniowego u szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność osesków. Oczekuje się, że ten wpływ w badaniu dotyczącym rozwoju płodowego i pourodzeniowego może wynikać pośrednio z niewystarczającej opieki matki, jednak nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu tetrabenazyny na oseski.

Tetrabenazyna oraz jej metabolity wiążą się z tkankami zawierającymi melaninę (tj. oczu, skóry i sierści) u pigmentowanych szczurów. Po pojedynczym podaniu doustnym tetrabenazyny znakowanej radioizotopem radioaktywność nadal była wykrywana w gałce ocznej i sierści po 21 dniach od podania dawki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Talk  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP, zabezpieczającym przed dostępem dzieci.  
Wielkość opakowania: 112 tabletek

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praga 7  
Republika Czeska

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22228

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

17/12/2014

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.09.2015