

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Xenazine 25 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg tetrabenazin.

Hjälpämnen med känd effekt

Laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Gulaktigt slipad tablett, cirkulär med fasad kant med 'CL25' på den ena sidan och en enstaka skåra på den andra.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av rörelserubbningar vid Huntingtons sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Rörelserubbningar vid Huntingtons sjukdom

Vuxna

En initial startdos på 25 mg tre gånger per dag rekommenderas. Dosen kan ökas med 25 mg per dag var tredje till var fjärde dag tills dess att dosen 200 mg per dag uppnås eller tills intolerabla biverkningar uppkommer.

Om ingen förbättring sker efter att maximal dos givits i en vecka bör Xenazine sättas ut.

Äldre personer

Inga specifika studier har utförts på äldre.

Barn

Inga adekvat kontrollerade kliniska studier har utförts på barn. Den kliniska erfarenheten är begränsad. Behandlingen bör påbörjas med halva dagsdosen för vuxna, och titreras långsamt och noggrant beroende på patientens tolerans och individuella svar.

Nedsatt leverfunktion: Hos patienter med mildt och måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas halverad initialdos och en långsammare upptitrering av dosen. Gravyt nedsatt

leverfunktion har inte studerats varför ytterligare försiktighet rekommenderas hos dessa patienter (se även avsnitt 5.2)

Nedsatt njurfunktion: Inga studier har gjorts på patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling av dessa patienter.

Administreringssätt

Tabletterna administreras oralt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Aktiv suicidalitet.

Obehandlad eller otillräckligt behandlad depression.

Patienter som tar eller under de senaste 14 dagarna har tagit monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Amning.

Nedsatt leverfunktion, Child-Pugh 5–9.

Intag av reserpin (se avsnitt 4.5).

Parkinsonism och hypokinesi-rigiditetssyndrom.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosen av tetrabenazin skall titreras för att bestämma den lämpligaste dosen för varje patient.

In vitro- och *in vivo*-studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -DTBZ och β -DTBZ är substrat för CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Därför kan doseringen påverkas av patientens CYP2D6-genotyp och samtidig behandling med potenta hämmare av CYP2D6 (se avsnitt 4.5).

Vid första förskrivning skall tetrabenazinbehandlingen titreras långsamt under flera veckor för att möjliggöra identifiering av en dos som både minskar korea och tolereras väl. Om biverkningarna inte försvinner eller minskar bör utsättning av tetrabenazin övervägas.

Efter att en stabil dos har uppnåtts skall behandlingen omprövas regelbundet mot bakgrund av patientens underliggande sjukdom och samtidig medicinering (se avsnitt 4.5).

Depression/suicidalitet:

Tetrabenazin kan orsaka depression eller förvärra redan existerande depression. Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som tar läkemedlet. Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med en anamnes på depression, tidigare självmordsförsök eller självmordstankar (se även avsnitt 4.3).

Patienterna bör övervakas noga avseende uppkomst av sådana biverkningar och patienter och deras vårdgivare bör informeras om riskerna och instrueras att omedelbart rapportera alla bekymmer till sin läkare.

Om depression eller självmordstankar uppträder kan detta ibland kontrolleras genom att man reducerar dosen av tetrabenazin och/eller påbörjar antidepressiv behandling. Om depressionen eller självmordstankarna är svåra eller ihållande, bör utsättande av tetrabenazin och insättande av antidepressiv behandling övervägas. Man måste dock undvika antidepressiva av typen MAO-hämmare under minst två veckor efter utsättandet av tetrabenazin för att undvika potentiellt allvarlig interaktion (se avsnitt 4.3).

Ilska och aggression:

Det finns en potentiell risk för förekomst eller försämring av ilska och aggressivt beteende hos patienter som behandlas med tetrabenazin och som tidigare haft depression eller andra psykiska sjukdomar.

Parkinsonism:

Tetrabenazin kan inducera symptom på Parkinsonism och förvärra befintliga symptom på Parkinsons sjukdom. Tetrabenazindosen skall justeras i enlighet med den kliniska bilden så att biverkningarna minimeras.

Tardiv dyskinesi:

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

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) har rapporterats hos patienter som behandlas med tetrabenazin. Detta kan uppträda kort efter det att behandlingen inletts, efter ändringar i dosering eller efter långvarig behandling. Kliniska symptom på NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändrad mental status och autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, svettningar och hjärtrytmstörningar). Därutöver kan förhöjda halter av kreatinfosfokinas, myoglobinuri, rabdomyolys och akut njursvikt förekomma. Vid misstanke om NMS måste behandlingen med tetrabenazin avbrytas omedelbart och lämplig stödjande behandling påbörjas.

Om patienten behöver behandling med tetrabenazin efter återhämtning från NMS, bör eventuellt återupptag av behandlingen noga övervägas. Patienten skall övervakas noggrant eftersom återfall av NMS har rapporterats.

Förlängning av Qtc-intervall

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

Hjärtsjukdom

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

Akatisi, rastlöshet och agitation

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

Sedering och somnolens

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

Ortostatisk hypotoni

Tetrabenazin kan orsaka postural hypotoni vid terapeutiska doser. Detta bör beaktas hos patienter som har benägenhet för hypotoni eller dess effekter. Övervakning av vitala tecken i stående ställning bör övervägas hos patienter som har benägenhet för hypotoni.

Hyperprolaktinemi

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

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

Bindning till melanininnehållande vävnader

Eftersom tetrabenazin eller dess metaboliter binder till melanininnehållande vävnader kan det ackumuleras i dessa vävnader över tiden. Detta ökar möjligheten att tetrabenazin kan orsaka toxicitet i dessa vävnader efter långvarig användning. Den kliniska relevansen av tetrabenazins bindning till melanininnehållande vävnader är okänd. Även om det inte finns några särskilda rekommendationer för periodisk kontroll av ögonen, bör förskrivare vara medvetna om risken för effekter på ögonen efter långvarig exponering.

Tetrabenazin får ej användas mot levodopa-inducerade dyskinetiska eller choreiforma rörelser.

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

Laboratorietest

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har gjorts med tetrabenazin *in vivo*, och metaboliserande enzym är delvis okända. *In vitro*-studier indikerar att tetrabenazin kan vara hämmare av enzymet CYP2D6 och därigenom förorsaka förhöjda plasmakoncentrationer av läkemedel som metaboliseras av detta enzym, t ex metoprolol, amitriptylin, imipramin, haloperidol och risperidon.

Patienter som tar CYP2D6-hämmare

In vitro- och *in vivo*-studier tyder på att tetrabenazinmetaboliterna α -DTBZ och β -DTBZ är substrat för CYP2D6. Försiktighet bör iaktas när man tillägger en CYP2D6-hämmare (såsom

fluoxetin, paroxetin, kinidin, duloxetin, terbinafin, amiodaron eller sertralin) till behandlingen av en patient som redan får en stabil dos av tetrabenazin och en minskning av tetrabenazindosen bör övervägas. Effekten av måttliga eller svaga CYP2D6-hämmare såsom duloxetin, terbinafin, amiodaron eller sertralin har inte utvärderats. Andra cytokrom P450-hämmare: baserat på *in vitro*-studier är en kliniskt signifikant interaktion mellan tetrabenazin och andra P450-hämmare (andra än CYP2D6-hämmare) inte sannolik.

Levodopa

Tetrabenazin hämmar effekten av levodopa och dämpar därmed dess effekt. Levodopa bör användas med försiktighet i närvaro av tetrabenazin.

Monoaminoxidashämmare

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

Samtidig användning av neuroleptika

Biverkningar förknippade med tetrabenazin såsom QTc-förlängning, NMS och extrapyramidala störningar kan förvärras vid samtidig användning av dopaminantagonister. Det finns risk för signifikant dopaminbrist vid administrering av tetrabenazin tillsammans med neuroleptika (t ex haloperidol, klorpromazin, metoklopramid) och patienter bör övervakas kliniskt för utveckling av parkinsonism.

Blodtryckssänkande läkemedel och betablockerare

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

Interaktion med ämnen som hämmar det centrala nervsystemet

Möjligheten för additiva sedativa effekter bör beaktas då tetrabenazin används tillsammans med ämnen som hämmar det centrala nervsystemet (inklusive alkohol, neuroleptika, sömnmedel och opioider).

Läkemedel som är kända för att förlänga QTc

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

Reserpin

Samtidig användning av tetrabenazin och reserpin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Reserpin binder irreversibelt till VMAT2 och dess effekt varar flera dagar. Försiktighet bör därför iaktas vid byte från reserpin till tetrabenazin. Läkaren bör vänta tills korea återuppstår före administrering tetrabenazin för att undvika överdosering och omfattande brist på serotonin och noradrenalin i det centrala nervsystemet. Eftersom effekten av reserpin kan vara långvarig bör klinisk omdöme och försiktighet iaktas gällande tidpunkt för utsättning före behandling med tetrabenazin inleds.

Digoxin

Digoxin är ett substrat för P-glykoprotein. En studie på friska försökspersoner visade att tetrabenazin (25 mg två gånger dagligen i 3 dagar) inte påverkade biotillgängligheten av digoxin, vilket tyder på att tetrabenazin vid denna dos inte påverkar P-glykoprotein i tarmkanalen. *In vitro*-studier tyder inte heller på att tetrabenazin eller dess metaboliter hämmar P-glykoprotein.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata och välkontrollerade studier för att bedöma säkerheten hos tetrabenazin på gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Den potentiella risken för människa är okänd. Tetrabenazin rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Effekten av tetrabenazin på förlossning hos människa är okänd.

Amning

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

Fertilitet

I djurstudier med tetrabenazin observerades inga tecken på effekt på graviditet eller överlevnad i livmodern. Den kvinnliga cykeln förlängdes och en fördröjning i fertilitet observerades.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tetrabenazin kan orsaka dåsighet vilket kan nedsätta reaktionsförmågan. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är dåsighet, depression och Parkinsonism.

Andra möjliga biverkningar anges nedan. Effekterna är vanligen reversibla efter utsättande av medlet.

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 , <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer					Pneumoni	
Blodet och lymfsystemet					Leukopeni	
Psykiska störningar	Depression	Oro Förvirring			Aggression Ilska	Desorientering

		Ångest Sömnlös- het			Självmonds- tankar Självmonds- försök	Nervositet Rastlöshet Sömn- störningar
Metabolism och nutrition					Minskad aptit dehydrering	Ökad aptit
Nervsystemet	Dåsighet Parkinsonis- m (kan innefatta: balans- problem, tremor, hyper- salivation)				Maligt neuroleptika- syndrom	Ataxi Akatisi Dystoni Minnes- förlust Yrsel
Hjärtat						Bradykardi
Blodkärlet						Postural hypotension Hypertensiv kris
Magtarmkanalen						Dysfagi Illamående Kräkningar Magsmärtor Epigastrisk smärta Diarré Förstoppning Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad					Hudutslag Klåda Urtikaria	Svettningar
Reproduktions- organ och bröstkörtel						Oregelbunden menstruation Menstruations- rubbingar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrerings- stället						Trötthet Svaghet Hypotermi
Undersökningar					Viktminskning Fall	Viktökning
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer						

Ögon					Okulogyr kris Fotofobi	
------	--	--	--	--	------------------------------	--

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) har rapporterats hos patienter som behandlas med tetrabenazin. Detta kan uppträda kort efter det att behandlingen inletts, efter ändringar i dosering eller efter långvarig behandling. Huvudsymptomen är mentala förändringar, muskelstelhet, hypertermi, autonom dysfunktion och förhöjda halter av kreatinfosfokinas.

För att undvika risken för en potentiellt allvarlig interaktion som kan framkalla en hypertensiv kris måste man låta det gå minst 14 dagar mellan utsättandet av en MAO-hämmare och insättandet av behandling med tetrabenazin, liksom även mellan utsättandet av tetrabenazin och insättandet av en MAO-hämmare.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Behandlingen bör bestå av de allmänna åtgärder som används vid behandling av överdosering med läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet. Allmänna stödjande och symtomatiska åtgärder rekommenderas. Hjärtrytm och vitala tecken bör övervakas. Möjligheten att flera läkemedel kan ha använts bör alltid beaktas. Läkaren bör överväga att kontakta Giftinformationscentralen om behandling av överdosering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet

ATC-kod: N07XX06

Tetrabenazin är ett syntetiskt derivat av bensylkinolizin som orsakar en brist på dopamin och andra monoaminer i centrala nervsystemet.

Studier som genomförts *in vitro* har visat att tetrabenazin är en selektiv hämmare av monoamintransporten till vesiklarna i de presynaptiska neuronerna, genom en reversibel

hämning av VMAT2 (vesikulär monamintransportör 2), som främst förekommer i centrala nervsystemet. Studier har visat att dihydrotetrabenazin, den främsta metaboliten av tetrabenazin, har en liknande affinitet och mer betydande selektivitet för VMAT2.

På synapsnivå skapar tetrabenazin en reversibel brist på monoaminer i de presynaptiska vesiklarna. Denna farmakologiska effekt anses förklara den terapeutiska effekten av tetrabenazin hos patienter med hyperkinetiska rörelserubbningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tetrabenazin absorberas från magtarmkanalen till ca 75%, och har en biotillgänglighet på ca 5% på grund av första-passagemetabolism genom levern. Absorptionsgrad och absorptionshastighet påverkas inte av samtidigt födointag. Tetrabenazin metaboliseras snabbt till den aktiva metaboliten dihydrotetrabenazin. Metabolismvägarna för tetrabenazin är inte fullständigt kända, men karbonylreduktaser är åtminstone delvis inblandade och CYP450 är inte involverat. Den aktiva metaboliten dihydrotetrabenazin är däremot substrat för CYP2D6, men det är inte känt om andra enzym är inblandade i metabolismen. Tetrabenazin och dess metaboliter utsöndras till största delen i urin, men till viss del även i faeces. Endast en mycket liten andel oförändrat tetrabenazin och en liten andel dihydrotetrabenazin återfinns i urin. Halveringstiden för tetrabenazin uppskattas till 6,5 timmar, men betydligt kortare halveringstider har också observerats. Halveringstiden för dihydrotetrabenazin uppskattas till 6-11 timmar. Tetrabenazin är ett racemiskt läkemedel, och Xenazine innehåller racematet. Proteinbindningsgraden i plasma för dihydrotetrabenazin är låg (34-73%). Några tydliga tecken på dosproportionalitet kunde inte påvisas för det studerade dosintervallet 12,5-50 mg singeldos samt 25 mg två gånger dagligen multipeldos. Farmakokinetiska data finns inte för hela dosintervallet eller för den maximala dygnsdosen.

Tetrabenazin och dihydrotetrabenazin kan eventuellt hämma CYP2D6, men påverkar inte andra CYP450.

Milt och moderat nedsatt leverfunktion ger ökning av exponeringen och förlängd halveringstid av tetrabenazin och dihydrotetrabenazin (4 patienter studerade med Child Pugh-poäng 5-6 och 1 patient med Child Pugh-poäng 9). Gravyt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion: Inga studier har gjorts i patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering sågs huvudsakligen farmakologiska effekter som sedering.

Genotoxiciteten av tetrabenazin har studerats med gängse tester (punktmutationer *in vitro*, kromosomaberrationer *in vitro* och *in vivo*). Tetrabenazin var negativt i test för punktmutationer men gav en ökning av strukturella kromosomavvikelser i mammalieceller *in vitro*. Tetrabenazin var inte genotoxiskt i ett *in vivo* test för påvisande av kromosomaberrationer. Adekvat genotoxicitetstesting *in vivo* har dock inte genomförts.

Karcinogenicitetsstudier har inte genomförts med tetrabenazin.

Tetrabenazin var inte embryotoxiskt eller teratogent i kanin. Systemexponeringen för tetrabenazin i kaninstudien var dock lägre än den förväntade kliniska systemexponeringen.

Potentiella embryotoxiska och teratogena effekter är ofullständigt studerade i råtta. I en peri/postnatalstudie i råtta sågs ökad neonatal dödlighet. Orsaken till den ökade neonatala dödligheten är okänd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Stärkelse

Laktosmonohydrat

Talk

Magnesiumstearat

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit HDPE burk med 112 tabletter

6.6 Anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Irland

Lokal representant

Medilink A/S

Klintehøj Vænge 6

DK-3460 Birkerød

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19824

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-07-03 / 2013-07-03

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-09-30