

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tetrabenazin Aristo 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 25 mg Tetrabenazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 63,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, hellgelbe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und mit einem ungefähren Durchmesser von 7,00 mm ± 0,2 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tetrabenazin Aristo wird angewendet bei:

- hyperkinetischen Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington;
- mittelschweren bis schweren Spätdyskinesien, die auf andere Therapiemaßnahmen nicht angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Dosierung und Verabreichungszeitpunkte sind variabel und müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung individuell angepasst werden. Die Dosierungsempfehlung kann daher nur als Anhaltspunkt dienen.

Nach Erreichung einer stabilen Erhaltungsdosis, sollte die Behandlung in regelmäßigen Abständen vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Krankheit und gleichzeitig eingenommener Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) überprüft werden.

Hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington

Die Anfangsdosierungen sollten 12,5 mg bis 25 mg pro Tag betragen und alle 4 bis 7 Tage langsam hochtitriert werden, um eine Dosis zu ermitteln, die wirksam ist und gut vertragen wird. Nach Beginn der Titration sollte die gesamte Tagesdosis in zwei bis drei geteilten Dosen gegeben

werden. Die Titration kann bis zu 200 mg pro Tag erfolgen oder bis dosislimitierende Nebenwirkungen auftreten, je nachdem, was zuerst eintritt.

Zeigt sich unter der Einnahme der Höchstdosis nach sieben Tagen keine Besserung, ist es unwahrscheinlich, dass das Arzneimittel für den Patienten von Nutzen ist, selbst wenn die Dosis weiter erhöht oder die Dauer der Behandlung verlängert wird. Das Absetzen der Behandlung mit Tetrabenazin muss in Erwägung gezogen werden.

Absetzen der Behandlung mit Tetrabenazin

Das Absetzen der Behandlung mit Tetrabenazin ist mit der Rückkehr von Chorea verbunden (ohne signifikante Verschlechterung im Vergleich zur Basislinie). Andere Nebenwirkungen eines plötzlichen Absetzens der Behandlung sind möglich, aber unwahrscheinlich und allgemein leicht.

Spätdyskinesie

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 12,5 mg pro Tag und wird dann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten erhöht.

Dieses Arzneimittel sollte abgesetzt werden, wenn sich das Krankheitsbild nicht deutlich verbessert oder wenn die Nebenwirkungen nicht toleriert werden können.

Die maximale Tagesdosis von 200 mg Tetrabenazin darf nicht überschritten werden.

Wiederaufnahme der Behandlung

Nach einer Behandlungsunterbrechung von mehr als 5 Tagen oder einer Behandlungsunterbrechung aufgrund einer Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten oder wegen gleichzeitig verwendeter Arzneimittel, muss bei Wiederaufnahme eine erneute Titration der Tetrabenazindosierung erfolgen. Die Dosis muss bei zweimal täglich 12,5 mg eingeleitet werden, 7 Tage warten und dann um 12,5 mg pro Tag nach oben titrieren.

Wenn unerwünschte Ereignisse wie Akathisie, Unruhe, Parkinson, Depressionen, Insomnia, Angst oder unerträgliche Sedierung auftreten, muss die Titration gestoppt und die Dosis reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Mit Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter (> 65 Jahre) wurden bisher keine speziellen Studien durchgeführt. Jedoch wurde Tetrabenazin Aristo 25 mg in der für Erwachsene empfohlenen Dosis bereits an ältere Patienten verabreicht und verursachte keine erkennbaren nachteiligen Wirkungen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Studie an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion hat gezeigt, dass im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ein deutlich verminderter Stoffwechsel von Tetrabenazin zu seinen Metaboliten mit einem höheren mittleren C_{max} vorliegt.

Die Eliminationshalbwertszeit von Tetrabenazin und seinen Metaboliten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war ebenfalls verlängert.

Der Einfluss der erhöhten Exposition gegenüber diesen anderen zirkulierenden Metaboliten und Tetrabenazin oder dieser Metaboliten auf die Wirksamkeit und Sicherheit sind nicht bekannt.

Daher ist Tetrabenazin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und einem *Child-Pugh-Score* von über 5 kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Tetrabenazin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

Patienten, die CYP2D6-Hemmer einnehmen

Die adäquate Dosierung von Tetrabenazin sollte für jeden Patienten durch Titration ermittelt werden. Studien (*in vitro* und *in vivo*) haben gezeigt, dass die Tetrabenazin-Metaboliten α -HTBZ und β -HTBZ Substrate für CYP2D6 sind (siehe Abschnitt 5.2). Die für einen Patienten erforderliche Dosis kann daher von seinem Metabolisierer (*metabolizer*)-Status für CYP2D6 sowie von gleichzeitig angewendeten Arzneistoffen, die als starke CYP2D6 Inhibitoren gelten, beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine adäquat kontrollierten klinischen Studien bei Kindern durchgeführt. Die Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Tetrabenazin Aristo ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit ausreichender Flüssigkeit (Wasser oder andere alkoholfreie Getränke) eingenommen und nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- akute Suizidgefahr,
- unbehandelte oder unzureichend behandelte Depression,
- bestehende prolaktinabhängige Tumore, wie prolaktinabhängige Hypophysentumore oder Brustkrebs,
- bei Vorhandensein eines Phäochromozytoms (Tumor des Nebennierenmarks),
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) oder wenn deren Einnahme weniger als 14 Tage zurückliegt (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8),
- eingeschränkte Leberfunktion,
- gleichzeitige Einnahme von Reserpin (siehe Abschnitt 4.5),
- Patienten mit Parkinson-Syndrom und hypokinetisch-rigidem Syndrom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Depressionen/Suizidalität

Tetrabenazin kann eine Depression hervorrufen und eine vorbestehende Depression verschlechtern. Bei Patienten, die dieses Arzneimittel einnehmen, wurden Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten berichtet. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Vorgeschichte von Depressionen, Suizidversuchen oder suizidalen Gedanken (siehe auch Abschnitt 4.3).

Die Patienten sollten engmaschig bezüglich des Auftretens solcher unerwünschten Ereignisse überwacht werden und Patienten und ihre Betreuer sollten über die Risiken informiert und angewiesen werden, jedwede Bedenken ihrem Arzt unverzüglich mitzuteilen.

Falls Depressionen oder Suizidgedanken auftreten, können diese möglicherweise durch Reduktion der Tetrabenazin-Dosis und/oder durch die Initiierung einer antidepressiven Therapie kontrolliert werden. Falls schwere oder andauernde Depressionen oder Suizidgedanken auftreten, sollten das Absetzen von Tetrabenazin und die Einleitung einer antidepressiven Therapie in Erwägung gezogen werden.

Wut und Aggressionen

Bei Patienten mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Vorerkrankungen, die Tetrabenazin einnehmen, existiert ein potentiell Risiko für das Entstehen oder die Verschlimmerung von Wut und aggressivem Verhalten.

Parkinson-Symptome

Tetrabenazin kann Parkinson-Symptome auslösen und vorher bestehende Symptome der Parkinson-Krankheit verschlimmern. Die Tetrabenazin-Dosis muss entsprechend der klinischen Notwendigkeit angepasst werden, um diese Nebenwirkung zu minimieren.

Dysphagie

Dysphagie ist ein Bestandteil der Huntington-Krankheit. Allerdings wurden Arzneimittel, die die dopaminerge Übertragung reduzieren, mit Ösophagus-Dysmotilität und Dysphagie in Verbindung gebracht. Dysphagie kann mit einer Aspirationspneumonie einhergehen. In klinischen Studien standen einige der Fälle von Dysphagie mit einer Aspirationspneumonie in Verbindung. Ob diese Ereignisse mit der Behandlung zusammenhängen, ist unbekannt.

Spätdyskinesien

Präsynaptischer Dopamin-Abbau könnte theoretisch zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Dopamin führen. Tetrabenazin ist ein zentraler Monoamin vermindender Wirkstoff, der beim Menschen extrapyramidale Symptome und theoretisch Spätdyskinesien auslösen kann.

Es gab Fälle von Spätdyskinesien mit Tetrabenazin, die in der Literatur und im *Post-Marketing* berichtet wurden; daher müssen sich Ärzte des möglichen Risikos bewusst sein. Treten bei einem mit Tetrabenazin behandelten Patienten Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auf, muss ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

Neuroleptisches malignes Syndrom (NMS)

Bei Patienten, die mit Tetrabenazin behandelt wurden, wurde in einzelnen Fällen über das Auftreten eines neuroleptischen malignen Syndroms berichtet. Es kann kurz nach Behandlungsbeginn, nach Dosierungsänderungen oder nach Langzeitbehandlung auftreten. Das klinische Erscheinungsbild des NMS umfasst Hyperpyrexie, Muskelsteifigkeit, veränderten Geisteszustand und Belege für autonome Instabilität (unregelmäßiger Puls oder schwankender Blutdruck, Tachykardie, Diaphoresis und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome sind erhöhter Kreatininphosphokinase-Spiegel, Myoglobinurie, Rhabdomyolyse und akutes Nierenversagen.

Sollte der Verdacht auf ein neuroleptisches malignes Syndrom bestehen, muss Tetrabenazin sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Falls der Patient nach Erholung von einem neuroleptischen malignen Syndrom weiterhin eine Behandlung mit Tetrabenazin benötigt, muss die mögliche Neuaufnahme der Behandlung mit Tetrabenazin sorgfältig geprüft werden. Der Patient muss sorgfältig überwacht werden, da über Rückfälle von neuroleptischen malignen Syndromen berichtet wurden.

QTc-Verlängerung

Tetrabenazin führt zu einer geringfügigen Verlängerung (ca. 8 msec) der frequenzkorrigierten QT-Zeit. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Medikamente, die die QTc verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), ebenso bei Patienten mit angeborenem langen QT-Syndrom und Patienten mit anamnestischen kardialen Arrhythmien.

Herzerkrankungen

Tetrabenazin wurde bei Patienten mit Myokardinfarkt oder unstablen Herzerkrankungen in der Anamnese nicht untersucht.

Akathisie, Ruhelosigkeit und Agitation

Patienten, die mit Tetrabenazin behandelt werden, müssen auf das Vorhandensein einer Akathisie sowie Anzeichen von Ruhelosigkeit und Agitation – da diese Indikatoren für eine sich entwickelnde Akathisie sein können – hin überwacht werden. Falls ein Patient eine Akathisie

entwickelt, muss die Tetrabenazin-Dosis reduziert werden. Bei einigen Patienten kann der Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

Sedierung und Somnolenz

Sedierung ist die häufigste dosislimitierende Nebenwirkung von Tetrabenazin. Patienten müssen vor der Durchführung von Aktivitäten, die mentale Wachsamkeit erfordern, wie z. B. das Steuern eines Kraftfahrzeugs oder das Bedienen gefährlicher Maschinen, gewarnt werden, solange die Tetrabenazin-Erhaltungsdosis noch nicht erreicht ist und sie die Auswirkungen des Arzneimittels noch nicht abschätzen können.

Orthostatische Hypotension

Tetrabenazin kann in therapeutischen Dosierungen eine orthostatische Dysregulation hervorrufen. Das muss bei Patienten, die anfällig für einen niedrigen Blutdruck oder dessen Auswirkungen sind, berücksichtigt werden. Eine Überwachung der Vitalfunktionen beim Aufstehen muss bei Patienten, die anfällig für Hypotension sind, in Betracht gezogen werden.

Hyperprolaktinämie

Tetrabenazin erhöht die Serum-Prolaktinspiegel beim Menschen. Nach Verabreichung von 25 mg an gesunden Probanden stiegen die Prolaktin-*Peak*-Plasma-Spiegel um das 4 bis 5-fache.

Untersuchungen an Gewebekulturen sprechen dafür, dass das Wachstum der Zellen von etwa einem Drittel menschlicher Brusttumoren *in vitro* durch Prolaktin stimuliert werden kann. Dies ist ein potentiell wichtiger Faktor, wenn Tetrabenazin bei Patienten, bei denen zuvor Brustkrebs diagnostiziert wurde, zur Anwendung kommen soll.

Obwohl Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz durch erhöhte Prolaktin-Serumkonzentrationen hervorgerufen werden können, ist die klinische Relevanz erhöhter Prolaktin-Serumkonzentrationen für die meisten Patienten unbekannt.

Chronisch erhöhte Prolaktin-Serumkonzentrationen (obwohl diese während des Tetrabenazin-Entwicklungsprogramms nicht untersucht wurden) wurden mit niedrigen Östrogen-Spiegeln und erhöhtem Osteoporose-Risiko assoziiert. Wenn ein klinischer Verdacht auf symptomatische Hyperprolaktinämie besteht, müssen entsprechende Laboruntersuchungen durchgeführt und die Unterbrechung der Tetrabenazin-Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Bindung an Melanin-haltige Gewebe

Da Tetrabenazin und seine Metaboliten an Melanin-haltige Gewebe binden, kann es dort mit der Zeit akkumulieren. Dies beinhaltet die Möglichkeit, dass Tetrabenazin bei Langzeit-Anwendung einer Schädigung in diesen Geweben hervorrufen kann. Die klinische Relevanz der Bindung von Tetrabenazin an Melanin-haltige Gewebe ist unbekannt. Obwohl es keine spezifischen Empfehlungen für regelmäßige Augenuntersuchungen gibt, müssen sich verschreibende Ärzte der Möglichkeit ophthalmologischer Wirkungen nach Langzeitexposition bewusst sein.

Tetrabenazin Aristo enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Laboruntersuchungen

In klinischen Studien mit Tetrabenazin wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Laborparameter berichtet. In kontrollierten klinischen Studien verursachte Tetrabenazin einen geringen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Laborwerte gegenüber Placebo.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Reserpin

Die gleichzeitige Einnahme von Tetrabenazin und Reserpin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Reserpin bindet irreversibel an den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2),

und die Dauer seiner Wirkung beträgt mehrere Tage. Die Umstellung eines Patienten von Reserpin auf Tetrabenazin muss deshalb vorsichtig erfolgen. Der Arzt muss das Wiederauftreten der Chorea-Symptome abwarten, bevor er mit der Behandlung mit Tetrabenazin beginnt, um Überdosierung und eine starke Depletion von Serotonin und Noradrenalin im ZNS zu vermeiden. Da die Wirkungen von Reserpin nach Absetzen des Medikaments noch länger anhalten können, muss die Wartezeit nach Absetzen von Reserpin mit Vorsicht und anhand der klinischen Beurteilung bestimmt werden.

Monoaminoxidase Hemmer

Tetrabenazin darf wegen des Risikos von möglichen schweren Wechselwirkungen mit der Folge einer hypertensiven Krise nicht bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3). Zwischen dem Absetzen von Tetrabenazin und den Behandlungsbeginn mit einem MAO-Hemmer und zwischen dem Absetzen eines MAO-Hemmers und dem Behandlungsbeginn mit Tetrabenazin, müssen mindestens 14 Tage verstreichen.

Gleichzeitige Anwendung mit Neuroleptika

Mit der Tetrabenazin-Anwendung assoziierte Nebenwirkungen wie QTc-Verlängerung, neuroleptisches malignes Syndrom (NMS) und extrapyramidale Störungen können durch die gleichzeitige Einnahme von Dopamin-Antagonisten verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte Tetrabenazin zusammen mit Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin, Metoclopramid usw.) verabreicht werden, kann eine signifikante Dopamin Depletion nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen müssen die Patienten klinisch auf die Entwicklung einer Parkinson-Krankheit überwacht werden. In Einzelfällen wurde ein neuroleptisches malignes Syndrom beobachtet.

Antihypertonika und Betablocker

Die gleichzeitige Anwendung von Tetrabenazin mit Antihypertonika und Betablockern kann das Risiko einer orthostatischen Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit zentraldämpfenden Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetrabenazin mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (einschließlich Alkohol, Neuroleptika, Hypnotika und Opioiden) muss die Möglichkeit additiver sedierender Wirkungen in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitt 4.4.

Arzneimittel mit bekannter QTc-Verlängerung

Tetrabenazin muss mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe von QTc-verlängernden Medikamenten, insbesondere Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Thioridazin), Antibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin) und Klasse IA und Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol). Siehe Abschnitt 4.4.

Levodopa

Tetrabenazin hemmt die Wirkung von Levodopa und schwächt damit dessen Wirksamkeit ab.

Es wurden keine Interaktionsstudien *in vivo* durchgeführt. Die metabolisierenden Enzyme für Tetrabenazin sind teilweise unbekannt. *In-vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Tetrabenazin möglicherweise ein Inhibitor von CYP2D6 ist und deshalb erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneistoffen, die über CYP2D6 abgebaut werden (z. B. Metoprolol, Amitriptylin, Imipramin, Haloperidol und Risperidon), hervorrufen kann.

CYP2D6-Inhibitoren

In-vitro- und *In-vivo*-Studien deuten darauf hin, dass die Dihydotetrabenazin Metaboliten α -HTBZ und β -HTBZ Substrate für CYP2D6 sind. Bei Patienten, die bereits auf Tetrabenazin eingestellt sind, muss die zusätzliche Gabe von CYP2D6-Inhibitoren (wie z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin, Duloxetin, Terbinafin, Amiodaron oder Sertralin) mit Vorsicht erfolgen und eine Dosisreduktion von Tetrabenazin erwogen werden. Die Wirkung mäßiger bis schwacher CYP2D6-Inhibitoren wie z. B. Duloxetin, Terbinafin, Amiodaron oder Sertralin wurde nicht untersucht.

Andere Cytochrom P450-Inhibitoren

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Untersuchungen sind klinisch signifikante Interaktionen zwischen Tetrabenazin und anderen P450-Inhibitoren (andere als CYP2D6-Inhibitoren) unwahrscheinlich.

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat von P-Glykoprotein. In einer Studie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass Tetrabenazin (25 mg zweimal täglich für 3 Tage) keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Digoxin hatte, was darauf hindeutet, dass Tetrabenazin in dieser Dosierung keinen Einfluss auf das intestinale P-Glykoprotein hat. Zudem zeigten *In-vitro*-Studien keine Hinweise, dass Tetrabenazin oder seine Metaboliten Inhibitoren von P-Glykoprotein sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es existieren keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tetrabenazin bei schwangeren Frauen.

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Tetrabenazin in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Verhütungsmaßnahmen wird nicht empfohlen.

Die Auswirkungen von Tetrabenazin auf Wehen und den Geburtsvorgang sind nicht bekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tetrabenazin oder seine Metabolite in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Tetrabenazin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In tierexperimentellen Studien mit Tetrabenazin konnte kein Effekt auf die Trächtigkeit oder das intrauterine Überleben nachgewiesen werden. Die weiblichen Zyklen waren verlängert und eine verzögerte Fruchtbarkeitsphase wurde beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tetrabenazin kann zu Benommenheit führen und kann daher einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse / Häufigkeit	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich h (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
--	--------------------------------	---------------------------------------	--	---	------------------------------------	--

Infektionen
und
parasitäre
Erkrankungen

Pneumonie

Erkrankungen
des Blutes
und des
Lymphsystems

Leukopenie

Stoffwechsel-
und
Ernährungsstörungen

Appetit
vermindert

Dehydratation

Appetitsteigerung

Psychiatrische
Erkrankungen

Depression

Agitiertheit,
Angst,
Schlaflosigkeit,
Verwirrtheit

Aggression,
Ärger,
Suizidgedanken,
Suizidversuch

Orientierungsstörung,
Nervosität,
Unruhe,
Schlafstörungen

Erkrankungen
des
Nervensystems

Verschläftheit,
Parkinsonismus(kann
Gleichgewichtsstörungen,
Zittern und
vermehrten
Speichelfluss
beinhalten)

Malignes
neuroleptisches
Syndrom

Ataxie,
Akathisie,
Dystonie,
Gedächtnisverlust,
Schwindelgefühl

Augenerkrankungen

Blickkrampf,
Photophobie

Herzkrankungen

Bradykardie

Gefäßerkran-
kungen

Orthostasesyndrom,
Hypertensive Krise

Erkrankungen des
Gastrointestinaltrakts

Dysphagie,
Übelkeit,
Erbrechen,
Epigastralgie, Diarrhoe,
Obstipation,
Mundtrockenheit
Schwitzen

Erkrankungen der Haut
und des Unterhautzellgewebes

Ausschlag,
Pruritus,
Urtikaria

Erkrankungen der
Geschlechtsorgane und
der Brustdrüse

Unregelmäßige
Menstruation

Allgemeine Erkrankungen
und Beschwerden am
Verabreichungsort

Ermüdung,
Schwäche,
Hypothermie

Untersuchungen

Gewichtsverlust

Gewichtszunahme

Verletzung,
Vergiftung und durch
Eingriffe bedingte
Komplikationen

Stürze

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Symptomen im Zusammenhang mit einer Überdosierung von Tetrabenazin können akute Dystonie, Blickkrampf, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schweißausbruch, Hypotonie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Hypothermie, Sedierung, Rubor und Tremor gehören.

Die Behandlung muss aus Allgemeinmaßnahmen bestehen, die auch bei der Behandlung von Überdosierungen mit anderen ZNS-wirksamen Arzneimitteln zur Anwendung kommen. Es werden allgemeine unterstützende und symptomatische Maßnahmen empfohlen. Herzrhythmus und Vitalfunktionen müssen überwacht werden. Bei der Behandlung einer Überdosierung muss immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass mehrere Arzneistoffe daran beteiligt sind. Der Arzt muss bei der Behandlung jeder Überdosierung die Kontaktierung einer Giftnotrufzentrale erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem ATC-Code: N07XX06

Wirkmechanismus

Tetrabenazin ist ein synthetisches Derivat von Benzylchinolizin, das zu einer Entleerung der Speicher von Dopamin und anderen Monoaminen im zentralen Nervensystem führt. Tetrabenazin unterscheidet sich dabei von Reserpin insofern, als es eine spezifischere Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausübt, weniger stark auf das periphere Nervensystem wirkt und eine kürzere Wirkungszeit aufweist.

Durch *in vitro* durchgeführte Studien wurde nachgewiesen, dass Tetrabenazin ein selektiver Inhibitor des Monoamintransportes in die präsynaptischen neuronalen Vesikel ist, indem es den VMAT2 reversibel hemmt. VMAT2 kommt hauptsächlich im zentralen Nervensystem vor.

Durch Studien wurde nachgewiesen, dass Dihydrötetrabenazin, der Hauptmetabolit von Tetrabenazin, im Vergleich zur Muttersubstanz eine ähnliche Affinität und eine signifikantere Selektivität für VMAT2 aufweist.

Dihydrötetrabenazin passiert die Blut-Hirn-Schranke und lässt deshalb ein ähnliches Wirkprofil wie Tetrabenazin erwarten.

Auf synaptischer Ebene bewirkt Tetrabenazin eine reversible Depletion der Monoamine in den präsynaptischen Vesikeln mit nachfolgender Verminderung der Erregungsübertragung. Diese pharmakologische Wirkung erklärt den therapeutischen Nutzen von Tetrabenazin bei Patienten, die unter hyperkinetischen Bewegungsstörungen leiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tetrabenazin wird nach oraler Aufnahme schnell und größtenteils resorbiert. Gemäß den Ergebnissen aus einer mit 25 Patienten durchgeführten klinischen Studie wird seine Resorption durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Tetrabenazin wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

Nach der Verabreichung von Einzeldosen von 12,5 bis 50 mg Tetrabenazin erhöhten sich die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve im Verhältnis zur Dosis, was auf eine lineare Pharmakokinetik hindeutet.

Eine weitere Studie mit gesunden Freiwilligen zeigte nach Verabreichung einer einzelnen oralen Dosis eine extensive (> 75 %) Resorption von Tetrabenazin aus dem Gastrointestinaltrakt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Tetrabenazin stellt sich komplex dar. Zunächst kommt es zur Bildung von Alpha- und Beta-Dihydrotetrabenazin, aus denen dann durch nachfolgende O-Dealkylierung, Hydroxylierung und Konjugation die Mehrzahl der beobachteten Metaboliten gebildet zu werden scheint.

Elimination

Nach täglicher Verabreichung konnte keine signifikante Akkumulation beobachtet werden. Die Eliminationshalbwertszeit von Dihydrotetrabenazin beträgt ungefähr fünf Stunden. Tetrabenazin wird hauptsächlich in metabolisierter Form über den Urin eliminiert (weniger als 2 % Tetrabenazin wird unverändert ausgeschieden).

In-vitro-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Beeinflussung der humanen Cytochrom-P450-Leberenzyme. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen zwischen Tetrabenazin und Wirkstoffen, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, auftreten.

Am Abbau von Dihydrotetrabenazin ist das Leberenzym CYP2D6 beteiligt. Inhibitoren von CYP2D6 könnten somit die Verweildauer dieser Metaboliten im Blutplasma verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Wiederholungsdosen wurde oral verabreichtes Tetrabenazin von allen getesteten Tierarten im Allgemeinen gut vertragen. Die meisten beobachteten Auswirkungen stehen im Zusammenhang mit den pharmakologischen Parametern des Arzneimittels und reflektieren die Entleerung der zentralen Monoaminspeicher. Zu diesen Symptomen zählen normalerweise Hypoaktivität, Lethargie, Schielaugen oder geschlossene Augen. Sie bestehen einige Stunden nach der Einnahme fort und beeinträchtigen bei manchen Spezies bei hoher Dosierung die normale Nahrungsaufnahme, was zu verminderter oder unterdrückter Zunahme an Körpergewicht führt. Bei allen getesteten Tierarten erweist sich die dosisabhängige Sedierung als dosislimitierende Wirkung und als wichtigste Nebenwirkung nach der oralen Verabreichung von Tetrabenazin.

Mit Tetrabenazin wurden die üblichen Standarduntersuchungen zur Genotoxizität durchgeführt. Beim konventionellen bakteriellen Mutagenitätstest wurden keine mutagenen Auswirkungen ermittelt. Im Chromosomenaberrationstest in Säugerzellen *in vitro* (CHO-Zellen) wirkte Tetrabenazin in zytotoxischen Konzentrationen klastogen. Diese Wirkungen wurden jedoch nur in Gegenwart von S9 Mix und nur bei Tetrabenazin-Konzentrationen, die toxisch auf die Zellen wirkten, beobachtet. Beim Erythrozytenmikronukleustest in Säugerzellen *in vivo* (Ratten) wirkte Tetrabenazin allerdings bei der maximal tolerierten Dosis (100 mg/kg/Tag) nicht klastogen.

Tetrabenazin führte bei einer 26-wöchigen Verabreichung im transgenen p53 heterozygoten Mausmodell, bei Dosierungen mit bis zu 30 mg/kg/Tag, zu keinem Anstieg eines Tumortyps. In einer begrenzten Studie an männlichen Ratten war Tetrabenazin nicht krebserregend, wenn es 94 Wochen lang in Dosierungen von bis zu 12 mg/kg/Tag verabreicht wurde.

In Studien an Ratten und Kaninchen, die während der Organogenese mit Tetrabenazin behandelt wurden, traten im maternaltoxischen Dosisbereich weder embryotoxische noch teratogene Effekte auf. In einer Prä-/Postnatalstudie an Ratten war die Neugeborenensterblichkeit erhöht. Aufgrund der bei den Muttertieren beobachteten unzureichenden mütterlichen Pflege und des Musters der Todesfälle bei den Jungen, sind die in dieser Studie beobachteten Auswirkungen allerdings eher auf die unzureichende mütterliche Pflege während bzw. unmittelbar nach der Geburt zurückzuführen, als auf eine direkte Wirkung von Tetrabenazin auf die Nachkommen.

In einer Fertilitätsstudie und einer Studie zur frühen embryonalen Entwicklung bei systemischer Exposition, die unterhalb derer lag die klinisch beobachtet wurde, gab es bei Ratten keine Hinweise auf eine Auswirkung auf die Schwangerschaft oder die *In-utero*-Überlebensrate. Die Länge des Östruszyklus wurde verlängert und bei weiblichen Ratten wurde eine Verzögerung der Fruchtbarkeit beobachtet. Die Fortpflanzung war bei männlichen Ratten nicht beeinträchtigt.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien über Tetrabenazin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid×H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flasche mit einem kindersicheren Verschluss aus PP.
Packungsgröße 112 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138853

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.