

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tetrabenazine SUN 12,5 mg tabletten
Tetrabenazine SUN 25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 12,5 mg tetrabenazine
Elke tablet bevat 25 mg tetrabenazine

Hulpstoffen met bekend effect

12,5 mg: Elke tablet bevat 42.750 mg lactose
25 mg: Elke tablet bevat 85.300 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

12,5 mg tablet: Wit tot gebroken wit, rond, plat, niet-omhuld, met schuine randen,gegraveerd met een “1”aan de ene kant en zonder graving aan de andere kant. De tablet heeft een diameter van 5 mm en een dikte van 2,3 mm tot 2,7 mm.

25 mg tablet: Geel, rond, plat, niet-omhuld, met schuine randen, met een breuklijn aan de ene kant en gegraveerd met “179” aan de andere kant. De tablet heeft een diameter van 7 mm en een dikte van 2,3 mm tot 2,7 mm. Deze tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tetrabenazine SUN is geïndiceerd voor gebruik bij hyperkinetische bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Ziekte van Huntington

De dosering en toediening dienen bij elke patiënt op individuele basis te worden bepaald; de aangegeven doseringen zijn daarom enkel bedoeld als richtlijn.

De aanbevolen startdosis bedraagt 12,5 mg een- tot driemaal daags. Dit kan om de drie tot vier dagen verhoogd worden met 12,5 mg tot een optimaal effect wordt bereikt of tot symptomen van intolerantie (sedatie, Parkinsonisme, depressie) optreden.

De maximale dagelijkse dosis bedraagt 200 mg per dag.

Als er na zeven dagen bij de maximale dosering geen verbetering gezien wordt, is het onwaarschijnlijk dat het voortzetten van de behandeling zinvol is voor de patiënt, noch door het verhogen van de dosering, noch door het verlengen van de behandelingsduur.

Oudere patiënten

Er werden geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten, maar de toediening van tetrabenazine in de standaarddosis bij ouderen had geen aanwijsbare nadelige gevolgen. Parkinsonachtige bijwerkingen worden tamelijk vaak gezien bij deze patiënten en zouden dosisbeperkend kunnen zijn.

Pediatrische patiënten

Er werden geen gecontroleerde studies uitgevoerd bij kinderen. Gebruik bij kinderen wordt niet aangeraden.

Patiënten met een gestoorde leverfunctie

Tetrabenazine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie, Child Pugh score 5 tot 9 (zie ook rubrieken 4.3 en 5.2).

Patiënten met een gestoorde nierfunctie

Er werden geen studies verricht bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten.

Wijze van toediening

De tabletten zijn voor oraal gebruik. De behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hyperkinetische stoornissen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tetrabenazine kan de werking van reserpine blokkeren. Deze stoffen mogen bijgevolg niet tegelijkertijd gebruikt worden.

Het gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) – tetrabenazine mag niet binnen twee weken na behandeling met MAO-remmers worden toegediend

Aanwezigheid van hypokinetisch rigide syndroom (Parkinsonisme)

Onbehandelde of niet volledig behandelde depressie. Suicidale patienten.

Borstvoeding

Pheochromocytoom

Prolactine-afhankelijke tumoren, bijv. tumoren van de hypofyse of borstkanker

Patiënten met leverfalen (Child-Pugh score 5 tot 9)

Gelijktijdig gebruik van reserpine (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De dosis van tetrabenazine moet worden getitreerd om vast te stellen welke dosis het beste is voor elke patient. *In vitro* en *in vivo* studies geven aan dat de tetrabenazine metabolieten α -HTBZ en β -HTBZ substracten voor CYP2D6 zijn (zie sectie 5.2). Derhalve kunnen de dosering vereisten beïnvloed worden door de metabolisme status van CYP2D6 van de patient en medicaties die sterke CYP2D6 remmers zijn die gelijktijdig worden gebruikt (zie sectie 4.5). Bij eerste gebruik zou de tetrabenazine behandeling langzaam getitreerd moeten worden over een aantal weken zodat er een dosis kan worden vastgesteld die zowel chorea vermindert als goed wordt getolereerd. Als het nadelige effect niet vermindert of weggaat; moet er nagedacht worden over het stopzetten van de behandeling met tetrabenazine.

Zodra een stabiele dosis is vastgesteld, moet de behandeling periodiek herbeoordeeld worden in de context van de aandoening van de patient en de medicatie die gelijktijdig wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Het is bekend dat dosisafhankelijke bijwerkingen zoals sedatie, depressie en het hypokinetisch rigide syndroom (Parkinsonisme) kunnen optreden. Als deze bijwerkingen optreden, dient de dosis verlaagd te worden; als dergelijke bijwerkingen niet verdwijnen, dient het staken van tetrabenazine overwogen te worden.

Depressie/Zelfmoordneigingen

Tetrabenazine kan depressie veroorzaken of huidige depressie verergeren. Gevallen van suicidale gedachten of gedrag zijn gerapporteerd bij patienten die het product innamen. Extra voorzichtigheid moet worden geboden bij patienten met een achtergrond van depressie of eerdere zelfmoordpogingen of -gedachten.

Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op het ontstaan van deze bijwerkingen en patienten en hun verzorgers dienen op de hoogte te zijn van deze risico's en zorgen hieromtrent direct te melden aan hun arts.

Wanneer depressie of suicidale gedachten optreden, kan men dit onder controle brengen door middel van verlaging van de dosis tetrabenazine en/of de start van een behandeling met antidepressiva. Wanneer de suicidale gedachten of gedrag zeer ernstig zijn of lang aanhouden dient stopzetting van de tetrabenazinebehandeling en de start van een behandeling met antidepressiva overwogen worden.

MAO-remmers zijn gecontra-indiceerd en dienen te worden gestopt 14 dagen voor het starten van de behandeling met tetrabenazine, en dienen niet gebruikt te worden tot minimaal 14 dagen nadat de behandeling met tetrabenazine is geëindigd om ernstige geneesmiddeleninteractie te voorkomen (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 4.8).

Woede en agressie

Er is een mogelijk risico op het ontstaan of verergeren van woedeaanvallen en agressief gedrag bij patienten die tetrabenazine gebruiken met een voorgeschiedenis van depressie of andere psychiatrische aandoeningen.

Parkinsonisme

Tetrabenazine kan parkinsonisme veroorzaken en reeds bestaande symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren. Om de kans op deze bijwerking tot een minimum te beperken dient de dosis tetrabenazine te worden aangepast als klinische bevindingen dit vereisen.

Tardieve dyskinesie

Tetrabenazine is een centraal aangrijpend monoamine-deplerende stof die extrapyramidale symptomen kan veroorzaken en mogelijk leidt tot tardieve dyskinesie bij de mens.

Maligne neuroleptisch syndroom

Het maligne neuroleptisch syndroom (MNS) is een zeldzame complicatie bij tetrabenazine therapie. Dit syndroom treedt meestal op aan het begin van de behandeling, als reactie op veranderingen in de dosis of na langdurige behandeling, en is ook beschreven na plotse stopzetting van de behandeling. De belangrijkste symptomen zijn psychische veranderingen, stijfheid, hyperthermie, autonome disfunctie (zweeten en onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforesen en hartritme stoornissen). Andere symptomen zijn verhoogde creatinefosfokinase-niveaus, myoglobulinurie, rhabdomyolyse en acuut nierfalen.

Als MNS wordt vermoed, moet de behandeling met tetrabenazine onmiddellijk worden stopgezet en een passende behandeling worden gestart. Wanneer de patiënt behandeling met tetrabenazine nodig heeft na hersteld te zijn van MNS, is voorzichtigheid geboden bij de eventuele hervatting van

toediening. Zorvuldige monitoring van de patiënt is noodzakelijk, aangezien er gevallen van terugkeer van MNS bekend zijn.

QTc

Tetrabenazine leidt tot een geringe verhoging (tot 8 msec) van het gecorrigeerde QT-interval. Tetrabenazine moet behoedzaam worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die de QTc-tijd verlengen en bij patiënten met het aangeboren lange QT-syndroom en een voorgeschiedenis van cardiale aritmieën (zie rubriek 4.5).

Hartaandoeningen

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van tetrabenazine bij patiënten die recent een hartinfarct hebben gehad of lijden aan instabiele hartziekte.

Acathisie, rusteloosheid en agitatie

Patiënten dienen gemonitord te worden op de aanwezigheid van acathisie en op tekenen en symptomen van rusteloosheid en agitatie, aangezien deze indicatief kunnen zijn voor het ontwikkelen van acathisie. Indien een patiënt acathisie ontwikkelt dient de dosering tetrabenazine te worden verlaagd. In sommige gevallen dient de behandeling mogelijk gestaakt te worden.

Verdoving of slaperigheid

Verdoving is de meest voorkomende beperkende factor voor de dosering van tetrabenazine. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor activiteiten die alertheid vereisen, zoals het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van potentieel gevaarlijke machines, totdat ze een stabiele onderhoudsdosering van tetrabenazine hebben bereikt en bekend zijn met de effecten die het medicijn op hen heeft.

Orthostatische hypotensie

Tetrabenazine kan orthostatische hypotensie veroorzaken bij therapeutische doseringen. Dit dient in overweging te worden genomen bij patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie of de effecten hiervan. Het monitoren van vitale functies in staande houding dient te worden overwogen bij patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie.

Hyperprolactinemie

Tetrabenazine verhoogt de serum prolactinespiegels bij mensen. Na toediening van 25 mg aan gezonde vrijwilligers was er 4 tot 5-voudige stijging van de piek plasmaspiegel. Weefselcultuur experimenten tonen aan dat circa een derde van het aantal humane borstkankers in-vitro prolactine afhankelijk zijn, een factor van mogelijk belang wanneer tetrabenazine wordt overwogen bij een patient met eerder gediagnosticeerde borstkanker. Hoewel amenorroe, galactorroe, gynaecomastie en impotentie veroorzaakt kunnen worden door verhoogde serum spiegels, is de klinische significantie van verhoogde serum prolactinespiegels voor de meeste patiënten onbekend.

Een chronische stijging van de serum prolactinespiegels (hoewel niet onderzocht in het tetrabenazine ontwikkelprogramma) is in verband gebracht met een lagere oestrogeen spiegel en een verhoogd risico op osteoporose. Bij een klinische verdenking van een symptomatische hyperprolactinemie is nader laboratoriumonderzoek aangewezen en dient staken van de behandeling met tetrabenazine te worden overwogen.

Binding aan melanine-bevattende weefsels

Aangezien tetrabenazine of zijn metabolieten binden aan melanine-bevattende weefsels, kan er accumulatie in deze weefsels plaatsvinden na verloop van tijd. Dit vergroot de kans dat tetrabenazine toxiciteit kan veroorzaken in deze weefsels na langdurig gebruik. De klinische relevantie van de binding van tetrabenazine aan melanine-bevattende weefsels is onbekend.

Hoewel er geen specifieke aanbevelingen zijn voor periodiek ophthalmologische monitoring dienen voorschrijvers zich bewust te zijn van de mogelijkheid van ophthalmologische effecten bij langdurige blootstelling.

Laboratoriumonderzoek

Geen klinisch relevante veranderingen in labparameters zijn gemeld tijdens studies met tetrabenazine. In gecontroleerde klinische studies veroorzaakte tetrabenazine een kleine gemiddelde toename in ALT en AST labwaarden in vergelijking met placebo.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetrabenazine mag niet gelijktijdig met MAO-remmers gebruikt worden. Er moeten tenminste 14 dagen zitten tussen het stoppen met MAO-remmers en het starten van de behandeling met tetrabenazine

Reserpine

Gelijktijdig gebruik van tetrabenazine en reserpine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Reserpine bindt irreversibel aan VMAT2 en het effect houdt enkele dagen aan. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer een patiënt wordt omgezet van reserpine naar tetrabenazine. De behandelaar dient te wachten tot de chorea weer optreedt alvorens te starten met tetrabenazine om overdosering en ernstige depletie van serotonine en noradrenaline in het CZS te voorkomen. Aangezien de effecten van reserpine verlengd kunnen houden is klinische beoordeling en waakzaamheid vereist wat betreft de periode van het staken van reserpine en het starten met tetrabenazine.

Vorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige toediening van levodopa en tetrabenazine

Gelijktijdig gebruik met tricyclische antidepressiva, alcohol, opioïden, bètablokkers, antihypertensiva, hypnotica en antipsychotica wordt afgeraden.

Bijwerkingen van tetrabenazine, zoals verlenging van de QTc-tijd, MNS en extrapyramidale aandoeningen kunnen versterkt worden door het gelijktijdig gebruik van dopamine-antagonisten. Er bestaat een gevaar van aanzienlijke dopaminedepletie bij gelijktijdige toediening van tetrabenazine en neuroleptische middelen (o.a. haloperidol, chlorpromazine, metoclopramide, etc.) en klinische monitoring is nodig met het oog op het mogelijk ontstaan van Parkinsonisme.

Het gelijktijdig gebruik van tetrabenazine met antihypertensiva en bètablokkers kan het risico op het optreden van orthostatische hypotensie vergroten.

Digoxine

Digoxine is een substraat van P-glycoproteïne. Uit een studie bij gezonde vrijwilligers is gebleken dat tetrabenazine (25 mg tweemaal daags gedurende drie dagen) geen effect had op de biologische beschikbaarheid van digoxine, wat erop lijkt te wijzen dat tetrabenazine in deze dosering geen effect heeft op P-glycoproteïne in het spijsverteringskanaal.

Ook *in-vitro* studies lijken niet te wijzen op een remmend effect van tetrabenazine of zijn metabolieten op P-glycoproteïne.

Er werden geen *in vivo*-interactiestudies met tetrabenazine uitgevoerd en de enzymen betrokken bij het metabolisme zijn deels onbekend. *In vitro*-studies geven aan dat tetrabenazine een CYP2D6-remmer zou kunnen zijn en daardoor verhoogde plasmaspiegels van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 zou veroorzaken.

CYP2D6-remmers (bijv. fluoxetine, paroxetine, duloxetine, terbinafine, moclobemide, kinidine, amiodarone of sertraline) kunnen tot verhoogde plasmaconcentraties van de actieve metaboliet

dihydrotetrabenazine leiden. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze geneesmiddelen worden gecombineerd. Het kan noodzakelijk zijn de dosering van tetrabenazine te verlagen. Andere cytochrome P450 remmers: op basis van de resultaten van *in-vitro* studies lijkt het niet waarschijnlijk dat er een klinisch significante wisselwerking bestaat tussen tetrabenazine en andere P450-remmers behalve de CYP2D6-remmers.

Tetrabenazine moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die erom bekend staan de QTc-tijd te verlengen inclusief antipsychotica (bijv. chloorpromazine, thioridazine), antibiotica (bijv. gatifloxacine, moxifloxacine) en Klasse IA and III antiaritmica (bijv. kinidine, procaïnamide, amiodaron, sotalol).

Wisselwerking met CZS-onderdrukkende middelen

Er moet rekening worden gehouden met een mogelijk aanvullend verdovend effect wanneer tetrabenazine gebruikt wordt in combinatie met CZS-onderdrukkende middelen (zoals alcohol, neuroleptische middelen, hypnotica en opiaten).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tetrabenazine bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Tetrabenazine dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij geen andere behandeling beschikbaar is. Het effect van tetrabenazine op de weeën en de bevalling bij vrouwen is onbekend.

Borstvoeding

Het is onbekend of tetrabenazine of de metabolieten worden uitgescheiden in de melk. Een risico voor het kind kan niet worden uitgesloten. Tetrabenazine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met tetrabenazine.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft geen effecten uitgewezen op zwangerschap of overlevingskans in de baarmoeder. De vrouwelijke cyclus werd verlengd en een uitstel van de vruchtbaarheid werd vastgesteld (zie sectie 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten erop gewezen worden dat tetrabenazine slaperigheid kan veroorzaken en daardoor het uitvoeren van hun vaardigheden kan beïnvloeden (rijvaardigheid, vermogen om machines te bedienen, enz.). De mate waarin dit gebeurt, is afhankelijk van de dosering en de individuele gevoeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (het is niet mogelijk om de frequentie in te schatten aan de hand van de gegevens)

Systeem/Orgaan klasse	Frequentie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leucopenie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
	Vaak	Angst, slapeloosheid, verwardheid, agitatie
	Zeer zelden	Woede, agressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen
	Niet bekend	Desoriëntatie, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Vaak	Verminderde eetlust
	Zeer zelden	Dehydratie
	Niet bekend	Toegenomen eetlust
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Zeer vaak	Slaperigheid (bij hogere doseringen), Parkinsonachtig syndroom (bij hogere doseringen), beven, speekselvloed
	Soms	Veranderd bewustzijn
	Zelden	Maligne neuroleptisch syndroom (MNS) (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Ataxie, acathisie, dystonie, duizeligheid, geheugenverlies
<u>Oogaandoeningen</u>	Zeer zelden	Oculogyrische crisis, fotofobie
<u>Hartaandoeningen</u>	Niet bekend	Bradycardie
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Vaak	Posturale hypotensie
	Niet bekend	Hypertensieve crisis
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	Vaak	Dysfagie, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, epigastrische pijn, droge mond
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	Zeer zelden	Rash, pruritus, urticaria
	Niet bekend	Hyperhidrose
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	Soms	Ernstige extrapiramidale symptomen met inbegrip van musculaire rigiditeit, autonome disfunctie
	Zeer zelden	Beschadiging van de skeletspieren
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	Niet bekend	Onregelmatige menstruele cyclus
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Soms	Hyperthermie
	Niet bekend	Vermoeidheid, zwakte, hypothermie

Systeem/Orgaan klasse	Frequentie	
<u>Onderzoeken</u>	Zeer zelden	Gewichtsafname
	Niet bekend	Gewichtstoename
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>	Zeer zelden	Vallen

Het Maligne Neurolepticasyndroom (MNS) is een zeldzame complicatie bij tetrabenazine therapie (zie rubriek 4.4). Dit syndroom treedt meestal op aan het begin van de behandeling, als reactie op veranderingen in de dosis of na langdurige behandeling. De belangrijkste symptomen zijn psychische veranderingen, stijfheid, hyperthermie, autonome disfunctie (zweeten en bloeddrukfluctuaties) en verhoogde creatinefosfokinase niveaus. Als MNS wordt vermoed, moet de behandeling met tetrabenazine onmiddellijk worden stopgezet en een passende behandeling worden gestart (zie rubriek 4.4).

Tetrabenazine dient niet toegepast te worden indien tevens MAO-remmers worden gebruikt vanwege het risico van mogelijk ernstige interacties welke kunnen leiden tot een hypertensieve crisis. Er dient een tussen periode van tenminste 14 dagen te worden aangehouden tussen het staken van de MAO-remmer en het starten van de behandeling met tetrabenazine.

Hartaandoeningen waaronder verlenging van de QTc-tijd en ventriculaire aritmieën (zoals ventrikeltachycardie en ventrikelfibrilleren) gevolgd door een hartstilstand of plotselinge, onverklaarde dood zijn gemeld tijdens behandeling met neuroleptica.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen geassocieerd met overdosering van tetrabenazine zijn onder andere: acute dystonie, oculogische crisis, misselijkheid, braken, diarree, zweeten, hypotensie, verwarring, hallucinaties, hypothermie, sedatie, roodheid en tremoren.

De behandeling dient te bestaan uit algemeen toegepaste maatregelen om overdosering aan te pakken van geneesmiddelen die werken op het centraal zenuwstelsel. Algemene ondersteunende maatregelen en symptomatisch beheer worden aanbevolen. Hartslag en vitale functies moeten worden gecontroleerd. Bij overdosering moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van meerdere geneesmiddelen. De arts moet overwegen contact op te nemen met een vergiftigingen-informatiecentrum voor de behandeling van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX06

De centrale effecten van tetrabenazine vertonen een sterke gelijkenis met die van reserpine, maar tetrabenazine vertoont een geringere perifere werking en heeft een veel kortere werkingsduur.

Werkingsmechanisme

Dieronderzoek heeft aangetoond dat tetrabenazine het metabolisme van biogene amines verstoort, bijvoorbeeld dat van serotonine en noradrenaline, en dat deze werking zich beperkt tot de hersenen. Er wordt verondersteld dat dit effect van tetrabenazine op de amines in de hersenen de klinische effecten in de hersenen verklaart. Tetrabenazine remt de heropname van monoamines in de eindblaasjes van de presynaptische neuronen in het centraal zenuwstelsel. Dit resulteert in een depletie van monoamines, waaronder dopamine. Dopaminedepletie leidt tot hypokinese waardoor de hevigheid van chorea wordt gedempt.

Tetrabenazine remt de heropname van monoamines in de synaptische eindblaasjes door een reversibele en kortdurende binding aan de vesiculaire monoamine transporter (VMAT). VMAT2 transporteert monoamines, vooral in de perifere en centrale neuronen, terwijl VMAT1 het transport in de chromaffine weefsels reguleert. Tetrabenazine bezit een hogere affiniteit voor VMAT2 dan voor VMAT1. Bijgevolg heeft tetrabenazine een kort, nauwelijks perifeer effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tetrabenazine bezit een lage en onregelmatige biologische beschikbaarheid. Het wordt klaarblijkelijk op grote schaal gemetaboliseerd door het first-pass effect. De belangrijkste metaboliet, hydroxytetrabenazine, wordt gevormd door reductie. Er wordt slechts weinig onveranderd tetrabenazine teruggevonden in de urine. Aangezien gemeld wordt dat hydroxytetrabenazine even werkzaam is als tetrabenazine bij de depletie van hersenamines, is het waarschijnlijk dat dit de belangrijkste therapeutische stof is.

Speciale patiëntgroepen

Gestoorde leverfunctie

Een mild en matig gestoorde leverfunctie verhoogt de blootstelling en verlengt de eliminatiehalfwaardetijden van tetrabenazine en hydroxytetrabenazine (4 patiënten met een childpughscore van 5-6 en 1 patiënt met een child-pughscore van 9). Er werden geen studies uitgevoerd bij een ernstig gestoorde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar toxiciteit bij herhaalde doseringen, hielden de waargenomen effecten bij orale toediening van tetrabenazine verband met de depletie van centraal opgeslagen monoamines. Vaak voorkomende symptomen waren hypoactiviteit, lethargie, strabismus of gesloten ogen. Primaire farmacologische effecten zoals sedatie werden gemeld en worden verondersteld dosisbeperkend te zijn.

Het genotoxisch potentieel van tetrabenazine werd bestudeerd door middel van een reeks conventionele onderzoeken. Tetrabenazine was *in vitro* negatief voor puntmutaties en positief voor chromosomale afwijkingen bij ovariumcellen van de Chinese hamster, maar dan enkel bij cytotoxische concentraties. Tetrabenazine was niet genotoxisch in een *in vivo*-onderzoek naar chromosomale afwijkingen.

Tetrabenazine onthulde geen potentiële carcinogeniteit bij toediening gedurende 26 weken bij transgene p53 heterozygote muismodel met doseringen tot 30 mg/kg/dag, en in een gelimiteerde studie bij mannelijke ratten was tetrabenazine niet-carcinogeen bij toediening gedurende 94 weken met doseringen tot 12 mg/kg/dag.

Bij een vruchtbaarheid- en vroege embryo ontwikkelingsstudie met systematische blootstelling onder klinische observatie was er geen bewijs dat er effect was op zwangerschap of *in utero* overleving bij ratten. De duur van de loopsheid was verlengd en uitstel van vruchtbaarheid was gevonden bij vrouwelijke ratten. Voortplanting bij mannelijke ratten was onveranderd.

Er werden geen embryotoxische of teratogene effecten waargenomen bij gebruik van tetrabenazine bij konijnen of ratten. Bij een peri-/postnataal onderzoek bij de rat werd neonatale mortaliteit en een vertraagde groei van de jongen waargenomen; de waargenomen systemische blootstelling lag echter

lager dan de klinisch waargenomen blootstelling. Deze effecten zouden het indirecte gevolg kunnen zijn van een tekort aan moederlijke zorg voor de jongen, of een direct effect van tetrabenazine op de jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose anhydraat
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Talk
Silica, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat

25 mg tabletten: ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tetrabenazine SUN is verpakt in een witte, ronde tablettencontainer van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met een verzegelde, polypropyleen (PP) schroefdop met droogmiddel die 112 tabletten bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117367 - Tetrabenazine SUN 12,5 mg tabletten
RVG 117369 - Tetrabenazine SUN 25 mg tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 december 2016

Datum van verlenging van de vergunning: 5 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 en 4.8: 7 april 2025