

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nitoman® 25 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 25 mg Tetrabenazin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Runde, bplanare, gelbliche Tabletten mit der Prägung „CL 25“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Nitoman® 25 mg ist indiziert bei:

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

Die Anwendung dieses Arzneimittels soll nur durch einen Neurologen oder einen Kinderneurologen, der mit der Behandlung von hyperkinetischen Störungen vertraut ist, oder in neurologischen Abteilungen und vergleichbaren Abteilungen erfolgen.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Tabletten werden peroral verabreicht.

**I. Hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington**

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. Im Allgemeinen sollte jedoch die maximale Tagesdosis von Tetrabenazin nicht überschritten werden.

Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 25 mg dreimal täglich. Diese Dosis kann alle drei oder vier Tage um 25 mg pro Tag gesteigert werden, bis entweder eine zufrieden stellende Wirksamkeit erreicht ist, oder bis es zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen kommt (Verträglichkeitsgrenze). Die maximale Tagesdosis von 200 mg Tetrabenazin soll nicht überschritten werden.

Zeigt sich unter der Einnahme der Höchstdosis nach sieben Tagen keine Besserung, ist es unwahrscheinlich, dass das Medikament für den Patienten von Nutzen ist, selbst wenn die Dosis weiter erhöht oder die Dauer der Behandlung verlängert wird.

**II. Spätdyskinesien**

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg pro Tag und wird anschließend je nach Ansprechen des Patienten gesteigert. Das Medikament soll abgesetzt werden, wenn es zu keinen eindeutigen Verbesserungen im Krankheitsbild kommt oder wenn die Nebenwirkungen nicht toleriert werden können.

Ältere Patienten

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

Kinder

Es wurden keine adäquat kontrollierten klinischen Studien bei Kindern durchgeführt. Begrenzte klinische Erfahrungen legen nahe, die Behandlung mit ungefähr der Hälfte der täglichen Dosis für einen Erwachsenen zu beginnen und die Dosis dann langsam und vorsichtig je nach Verträglichkeit und individueller Reaktion zu verändern.

Leber-Insuffizienz, Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte die Dosistitration langsam erfolgen; möglicherweise werden niedrigere Tagesdosen benötigt.

**4.3 Gegenanzeigen**

Nitoman® 25 mg darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tetrabenazin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei akuter Suizidgefahr
- bei unbehandelter oder unzureichend behandelter Depression
- bei bestehenden prolaktinabhängigen Tumoren, wie prolaktinabhängigen Hypophysentumoren oder Brustkrebs
- bei Vorhandensein eines Phäochromozytoms (Tumor des Nebennierenmarks)
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bei gleichzeitiger Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) oder wenn deren Einnahme weniger als 14 Tage zurückliegt
- bei eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5 bis 9)
- bei gleichzeitiger Einnahme von Reserpin (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten mit Parkinson-Syndrom und hypokinetisch-rigide Syndrom.

Nitoman® 25 mg darf nicht zusammen mit einem Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) verabreicht werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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  $\alpha$ -HTBZ und  $\beta$ -HTBZ Substrate für CYP2D6 sind (siehe Abschnitt 5.2). Die für einen Patienten erforderliche Dosis kann daher von

seinem Metabolisierer-Status für CYP2D6 sowie von gleichzeitig angewendeten Arzneistoffen, die als starke CYP2D6 Inhibitoren gelten, beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Erstverordnung sollte die Dosis von Tetrabenazin langsam über mehrere Wochen auftitriert werden, um eine Dosis zu finden, die sowohl die Chorea-Symptome vermindert als auch gut vertragen wird. Falls Nebenwirkungen nicht abklingen oder schwächer werden, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Tetrabenazin in Erwägung gezogen werden.

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

Depressionen/Suizidalität:

Tetrabenazin kann eine Depression hervorrufen und vorbestehende Depressionen verstärken.

Bei Patienten, die dieses Arzneimittel einnehmen, wurden Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten berichtet. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Depressionen oder früheren suizidalen Gedanken oder Suizidversuchen in der Anamnese geboten (siehe auch Abschnitt 4.3). Die Patienten sollten engmaschig bezüglich des Auftretens dieser Nebenwirkungen überwacht werden, und Patienten und ihre Betreuer sollten über die Risiken informiert und angewiesen werden, jedwede Bedenken ihrem Arzt mitzuteilen. Falls Depressionen auftreten können diese möglicherweise durch Dosisreduktion und/oder durch die Initiierung einer antidepressiven Therapie kontrolliert werden. Falls schwere oder andauernde Depressionen oder Suizidgedanken auftreten, sollte Tetrabenazin abgesetzt werden und eine antidepressive Therapie in Erwägung gezogen werden.

Um das Risiko einer potentiellen ersten Wechselwirkung zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, dass sowohl zwischen dem Absetzen von Tetrabenazin und dem Beginn der Behandlung mit einem MAO-Hemmer, als auch zwischen dem Absetzen des MAO-Hemmers und dem Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin mindestens 14 Tage verstreichen.

Wut und Aggressionen

Bei Patienten mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Vorerkrankungen, die Tetrabenazin einnehmen, existiert ein potentielles 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.

Spätdyskinesien:

Eine Tetrabenazin-Behandlung kann erwogen werden, falls die Beschwerden trotz Unterbrechung der antipsychotischen

# Nitoman® 25 mg Tabletten



Therapie bestehen bleiben bzw. in Fällen, bei denen die Unterbrechung der antipsychotischen Medikation keine geeignete Option ist. Dies gilt ebenso, wenn die Beschwerden trotz Reduzierung der Dosierung der antipsychotischen Medikation bzw. trotz Wechsel zu atypischer antipsychotischer Medikation bestehen bleiben.

Allerdings ist Tetrabenazin eine zentral wirkende, transmitterverarmende Substanz, die beim Menschen extrapyramidale Symptome und theoretisch Spätdiskinesien hervorrufen kann.

## Neuroleptisches malignes Syndrom

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 Therapie begonnen werden.

Falls der Patient nach Erholung von einem neuroleptischen malignen Syndrom weiterhin eine Behandlung mit Tetrabenazin benötigt, sollte die mögliche Neuaufnahme der Behandlung mit Tetrabenazin sorgfältig geprüft werden. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden, da 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, ebenso bei Patienten mit angeborenem langen QT-Syndrom und Patienten mit anamnestischen kardialen Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.5).

## Herzerkrankungen

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

## Akathisie, Ruhelosigkeit und Agitation

Patienten, die mit Tetrabenazin behandelt werden, sollten 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, sollte die Tetrabenazin-Dosis reduziert werden. Bei einigen Patienten kann der Abbruch der Therapie erforderlich sein.

## Sedierung und Somnolenz

Sedierung ist die häufigste dosislimitierende Nebenwirkung von Tetrabenazin. Patienten sollten 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 Wirkung des Arzneimittels noch nicht abschätzen können.

## Orthostatische Hypotension

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

## Hyperprolaktinämie

Tetrabenazin erhöht die Serum-Prolaktin-Spiegel 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, sollten 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, sollten sich verschreibende Ärzte der Möglichkeit ophthalmologischer Wirkungen nach Langzeitexposition bewusst sein.

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nitoman® 25 mg 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 ALT- und AST-Laborwerte gegenüber Placebo.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

### Patienten, die CYP2D6-Inhibitoren einnehmen

In-vitro und In-vivo-Studien deuten darauf hin, dass die Metaboliten  $\alpha$ -DTBZ und  $\beta$ -DTBZ Substrate für CYP2D6 sind. Bei Patienten, die bereits auf Tetrabenazin eingestellt sind, sollte 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.

### Levodopa

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

### 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 Abschnitt 4.3). Zwischen dem Absetzen eines MAO-Hemmers und dem Behandlungsbeginn mit Tetrabenazin sollten mindestens 14 Tage verstreichen.

### Gleichzeitige Anwendung mit Neuroleptika

Mit der Tetrabenazin-Anwendung assoziierte Nebenwirkungen wie QTc-Verlängerung, NMS und extrapyramidale Störungen können durch die gleichzeitige Einnahme von Dopamin-Antagonisten verstärkt werden. Sollte Tetrabenazin zusammen mit Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin, Metoclopramid usw.) verabreicht werden, kann eine signifikante Dopaminentleerung 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.

### Wechselwirkungen mit zentraldämpfenden Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetrabenazin mit zentraldämpfenden Arzneimitteln

(einschließlich Alkohol, Neuroleptika, Hypnotika und Opioiden) sollte die Möglichkeit additiver sedierender Wirkungen in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel mit bekannter QTc-Verlängerung  
Tetrabenazin sollte 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).

#### Reserpin

Die gleichzeitige Einnahme von Tetrabenazin und Reserpin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Reserpin bindet irreversibel an VMAT2, und die Dauer seiner Wirkung beträgt mehrere Tage. Die Umstellung eines Patienten von Reserpin auf Tetrabenazin sollte deshalb vorsichtig erfolgen. Der Arzt sollte 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, sollte die Wartezeit nach Absetzen von Reserpin mit Vorsicht und anhand der klinischen Beurteilung bestimmt werden.

#### 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. In-vitro-Studien zeigten weiterhin 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. 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 Fruchtbarkeit

oder das intrauterine Überleben nachgewiesen werden. Die weiblichen Zyklen waren verlängert und eine verzögerte Fruchtbarkeitsphase wurde beobachtet.

### 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

Zu den häufigsten dosisabhängigen Nebenwirkungen zählen Benommenheit, Depression (welche in einzelnen Fällen mit Suizidgedanken und suizidalem Verhalten assoziiert war) und Parkinson-Symptome.

Weitere potenzielle Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle auf Seite 4 aufgeführt. Die Wirkungen sind im Allgemeinen reversibel, wenn die Behandlung abgebrochen wird.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird angegeben, soweit bekannt, allerdings kann die Häufigkeit für einige Wirkungen nicht aus den verfügbaren Daten heraus geschätzt werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei länger dauernder Anwendung kann es zu einer Erhöhung des Prolaktin-Spiegels im Plasma kommen, die nach Absetzen der Behandlung rückläufig ist. Demzufolge können Galaktorrhoe, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen, Gynäkomastie, Brustschmerz, Brustvergrößerung, Prolaktinome, Orgasmusstörungen und Impotenz auftreten.

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Tetrabenazin kann mit den folgenden Symptomen verbunden sein: akute Dystonie, Crisis oculogyris, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schweiß-

ausbruch, Hypotonie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Hypothermie, Sedierung, Rubor und Tremor.

Die Behandlung sollte aus Allgemeinmaßnahmen bestehen, die auch bei anderen ZNS-wirksamen Arzneimitteln zur Anwendung kommen. Es werden allgemeine unterstützende und symptomatische Maßnahmen empfohlen. Herzrhythmus und Vitalfunktionen sollten überwacht werden. Bei der Behandlung einer Überdosis sollte immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass mehrere Arzneistoffe daran beteiligt sind. Der Arzt sollte bei der Behandlung jeder Überdosierung die Kontakttierung einer Giftnotruf-Zentrale erwägen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Tetrabenazin ist ein synthetisches Derivat von Benzylchinolin, 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 Monoamintransports in die präsynaptischen neuronalen Vesikel ist, indem es den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2) reversibel hemmt. VMAT2 kommt hauptsächlich im zentralen Nervensystem vor.

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

Dihydro-tetrabenazin passiert die Blut-Hirnschranke und lässt deshalb ein ähnliches Wirkprofil wie Tetrabenazin erwarten.

Auf synaptischer Ebene bewirkt Tetrabenazin eine reversible Verarmung an Monoaminen 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

Tetrabenazin wird nach oraler Aufnahme schnell und größtenteils resorbiert. Gemäß den Ergebnissen aus einer mit 25 Patienten durchgeführten klinischen Studie wird seine Resorption nicht durch die Einnahme von Nahrungsmitteln 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

| Systemorganklasse  | Sehr häufig  | Häufig   | Gelegentlich | Selten | Sehr selten                         | Nicht bekannt   |
|--|--|--|--------------|--------|-------------------------------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            |  |  |              |        | Pneumonie                           |   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                       |  |  |              |        | Leukopenie                          |   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              |  |  |              |        | Verminderter Appetit, Dehydratation |   |
| Psychiatrische Erkrankungen  | Depressionen   | Erregung, Angstgefühl, Schlaflosigkeit, Verwirrung |              |        | Aggression, Wut, suizidale Gedanken | Desorientiertheit, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen                                |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | Benommenheit, Parkinson-Symptome (können Gleichgewichtsstörungen, Zittern und vermehrten Speichelfluss beinhalten) |  |              |        | Neuroleptisches Malignes Syndrom    | Ataxie, Akathisie, Dystonie, Gedächtnisverlust, Schwindel                             |
| Augenerkrankungen  |  |  |              |        | Crisis oculogyris, Photophobie      |   |
| Herzerkrankungen   |  |  |              |        |                                     | Bradykardie   |
| Gefäßerkrankungen  |  |  |              |        |                                     | Orthostatische Hypotonie, Hypertensive Krise  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            |  |  |              |        |                                     | Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Epigastralgie, Diarrhoe, Obstipation, Mundtrockenheit |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 |  |  |              |        | Ausschlag, Pruritus, Urtikaria      | Schwitzen   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse              |  |  |              |        |                                     | Unregelmäßige Menstruation  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       |  |  |              |        |                                     | Müdigkeit, Schwäche, Hypothermie  |
| Untersuchungen   |  |  |              |        | Gewichtsverlust                     |   |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen |  |  |              |        | Stürze                              |   |

die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve im Verhältnis zur Dosis, was auf eine lineare Pharmakokinetik hindeutet.

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

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.

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 Tierspezies im Allgemeinen gut vertragen. Die meisten beobachteten Wirkungen stehen im Zusammenhang mit den pharmakologischen Parametern des Medikaments und reflektieren die Entleerung der zentralen Monoaminspeicher. Zu diesen Symptomen zählen normalerweise Hypoaktivität, Lethargie, Schieläugen 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 Tierspezies 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 Wirkungen ermittelt. Im Chromosomenaberrationstest in Säugerzellen in vitro (CHO-Zellen) wirkte Tetrabenazin in toxischen Konzentrationen zytotoxisch und 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.

In Studien an Ratten und Kaninchen, die während der Organogenese mit Tetrabenazin behandelt wurden, traten im maternal-toxischen 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. Untersuchungen zu möglichen Effekten auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung wurden nicht durchgeführt.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien über Tetrabenazin durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flasche, Packungsgröße  
112 Tabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH  
Wilhelmshöher Str. 106  
60389 Frankfurt am Main  
Tel.: 0 69/47 87 30  
Fax: 0 69/47 87 316  
E-Mail: info@hormosan.de  
www.hormosan.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

58924.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.01.2007/16.08.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt