



Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tetrabenazin-neuraxpharm 12,5 mg

Tabletten

Tetrabenazin-neuraxpharm 25 mg

Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tetrabenazin-neuraxpharm 12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Tetrabenazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 42,75 mg Lactose.

Tetrabenazin-neuraxpharm 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Tetrabenazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 85,30 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tetrabenazin-neuraxpharm 12,5 mg Tabletten

Weiß bis grauweiße, runde, flache, nicht überzogene Tablette mit abgeschrägten Kanten. Eine Seite ist mit der Prägung „1“ versehen, die andere Seite der Tablette ist glatt. Die Tablette hat einen Durchmesser von 5 mm und eine Höhe von 2,3 mm bis 2,7 mm.

Tetrabenazin-neuraxpharm 25 mg Tabletten

Gelbe, runde, flache, nicht überzogene Tablette mit abgeschrägten Kanten. Eine Seite ist mit der Prägung „179“ versehen, auf einer Seite der Tablette ist eine Bruchkerbe. Die Tablette hat einen Durchmesser von 7 mm und eine Höhe von 2,3 mm bis 2,7 mm.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tetrabenazin-neuraxpharm ist für die Behandlung hyperkinetischer Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Chorea Huntington:

Dosierung und Anwendung sind bei jedem Patienten individuell festzulegen, daher können nur allgemeine Richtwerte angegeben werden.

Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 12,5 mg ein- bis dreimal täglich. Die Dosis kann alle drei bis vier Tage um jeweils 12,5 mg erhöht werden, bis die optimale Wirkung erreicht ist oder Unverträglichkeitserscheinungen (Sedierung, Parkinsonismus, Depression) auftreten.

Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg.

Falls sich unter der Einnahme der maximalen Tagesdosis nach sieben Tagen keine Besserung zeigt, ist es unwahrscheinlich, dass das Arzneimittel für den Patienten von Nutzen ist, selbst wenn die Dosis erhöht oder die Behandlungsdauer verlängert wird.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, jedoch wurde Tetrabenazin in der Standarddosierung bei älteren Patienten angewendet, ohne dass nachteilige Wirkungen erkennbar waren. Parkinson-artige Nebenwirkungen sind bei diesen Patienten recht häufig und könnten dosislimitierend sein.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden keine adäquaten kontrollierten Studien durchgeführt. Die Behandlung von Kindern wird nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Tetrabenazin ist bei Leberfunktionsstörungen, Child Pugh 5 bis 9, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von hyperkinetischen Störungen erfahrenen Arzt überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Tetrabenazin kann die Wirkung von Reserpin hemmen. Deshalb dürfen diese Substanzen nicht gleichzeitig eingenommen werden.
- Anwendung von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern – Tetrabenazin darf nicht innerhalb von zwei Wochen nach einer Behandlung mit MAO-Hemmern eingenommen werden.
- Vorliegen eines hypokinetisch-rigiden Syndroms (Parkinsonismus)
- Unbehandelte oder unzureichend behandelte Depression. Patienten, die akut suizidgefährdet sind
- Stillzeit
- Phäochromozytom
- Prolaktin-abhängige Tumoren, z. B. Hypophysen- oder Mammatumoren
- Patienten mit Leberversagen, mit einer Child Pugh Skala von 5 bis 9
- Gleichzeitige Anwendung mit Reserpin (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die adäquate Dosierung von Tetrabenazin für jeden Patienten sollte durch Titration ermittelt werden.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien 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-Status für CYP2D6 sowie von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, 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 mindert als auch gut vertragen wird. Falls die Nebenwirkungen nicht abklingen oder schwächer werden, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Tetrabenazin in Erwägung gezogen werden.

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

Es ist bekannt, dass dosisabhängige Nebenwirkungen wie Sedierung, Depression und ein hypokinetisch-rigides Syndrom (Parkinsonismus) auftreten können. In einem solchen Fall sollte die Dosis reduziert und ein Abbruch der Behandlung mit Tetrabenazin erwogen werden, falls die Nebenwirkungen nicht abklingen.

Depression/Suizidalität

Tetrabenazin kann Depressionen hervorrufen oder bestehende Depressionen verstärken. Es sind Fälle aufgetreten, bei denen Patienten unter Einnahme von Tetrabenazin suizidale Gedanken entwickelt und suizidales Verhalten gezeigt haben. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Depressionen, Suizidversuchen oder Suizidgedanken in der Anamnese geboten (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Falls Depressionen oder Suizidgedanken auftreten, kann dies möglicherweise durch Reduktion der Tetrabenazindosis und/oder das Einleiten einer Therapie mit Antidepressiva kontrolliert werden. Bei ausgeprägten oder andauernden Depressionen oder Suizidgedanken sollten ein Abbruch der Behandlung mit Tetrabenazin und das Einleiten einer antidepressiven Therapie erwogen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Um potenziell ernsthafte Wechselwirkungen zu vermeiden, sollte die Behandlung mit einem solchen Arzneimittel 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin beendet und frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Tetrabenazin wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.8).

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.

Parkinsonismus

Tetrabenazin kann Parkinsonismus hervorrufen und bereits bestehende Symptome der Parkinson-Krankheit verschlimmern. Die Tetrabenazin-Dosis sollte je nach klinischer Indikation angepasst werden, um diese Nebenwirkung zu minimieren.

Spätdyskinesien

Tetrabenazin ist ein zentraler Monoamin abbauender Wirkstoff, der beim Menschen extrapyramidale Symptome und theoretisch Spätdyskinesien auslösen kann.

Malignes Neuroleptisches Syndrom

Das Maligne Neuroleptische Syndrom (MNS) ist eine seltene Komplikation bei der Behandlung mit Tetrabenazin.

Es tritt meist zu Beginn der Behandlung, nach einer Dosisänderung oder nach einer längeren Behandlung auf und wurde auch nach einem abrupten Absetzen des Arzneimittels beschrieben. Die wichtigsten Symptome dieser Erkrankung sind psychische Veränderungen, Steifheit, Hyperthermie, vegetative Dysfunktion (Schwitzen, irregulärer Puls oder Blutdruckschwankungen, Tachykardie, Diaphoresis und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen können erhöhte Kreatininphosphokinase-Spiegel, Myoglobulinurie, Rhabdomyolyse und akutes Nierenversagen sein.

Wird ein MNS vermutet, ist Tetrabenazin sofort abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

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

Tetrabenazin verursacht eine leichte Erhöhung (bis zu 8 msec) des korrigierten QT-Intervalls. Tetrabenazin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, und bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom und kardialen Arrhythmien in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Herzerkrankungen

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

Akathisie, Ruhelosigkeit und Agitiertheit

Patienten, die mit Tetrabenazin behandelt werden, sollten auf das Vorhandensein einer Akathisie sowie Anzeichen von Ruhelosigkeit und Agitiertheit hin überwacht werden, da diese Indikatoren für eine sich entwickelnde Akathisie sein können. 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 müssen vor Aktivitäten gewarnt werden, die mentale Wachsamkeit erfordern, wie z. B. das Steuern eines Kraftfahrzeugs oder das Bedienen gefährlicher Maschinen, solange die Tetrabenazin-Erhaltungsdosis noch nicht erreicht ist und sie die Auswirkungen des Arzneimittels noch nicht abschätzen können.

Orthostatische Hypotonie

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 Hypotonie sind, in Betracht gezogen werden.

Hyperprolaktinämie

Tetrabenazin erhöht die Serum-Prolaktinspiegel beim Menschen. Nach Verabreichung von 25 mg an gesunde 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 eine 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.

Laboruntersuchungen

In Studien mit Tetrabenazin wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Laborparameter berichtet. In kontrollierten Studien verursachte Tetrabenazin einen geringen mittleren Anstieg der ALT- und AST-Laborwerte im Vergleich zu Placebo.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetrabenazin-neuraxpharm darf nicht zusammen mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Zwischen dem Absetzen von MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin sollten mindestens 14 Tage vergehen.

Reserpin

Die gleichzeitige Anwendung von Tetrabenazin und Reserpin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Reserpin bindet irreversibel an VMAT2 und die Dauer seiner Wirkung beträgt mehrere Tage. Bei der Umstellung eines Patienten von Reserpin auf Tetrabenazin ist daher Vorsicht geboten. Der Arzt sollte das Wiederauftreten der Chorea abwarten, bevor er Tetrabenazin verabreicht, um eine Überdosierung und eine starke Erschöpfung des Serotonin- und Noradrenalinspiegels im ZNS zu vermeiden. Da die Wirkung von Reserpin verlängert sein kann, ist hinsichtlich der Zeit bis zum Absetzen vor dem Beginn der Tetrabenazin-Gabe eine klinische Beurteilung erforderlich und Vorsicht geboten.

Levodopa sollte während einer Behandlung mit Tetrabenazin mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Alkohol, Opioiden, Betablockern, Antihypertensiva, Hypnotika und Neuroleptika wird nicht empfohlen.

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. 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Tetrabenazin mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln und Beta-Blockern kann das Risiko eines Orthostasesyndroms erhöhen.

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 des P-Glykoproteins sind.

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Tetrabenazin *in vivo* durchgeführt, und die metabolisierenden Enzyme sind teilweise nicht bekannt. *In-vitro* Studien deuten darauf hin, dass Tetrabenazin ein CYP2D6 Hemmer sein könnte und dadurch erhöhte Plasmakonzentration von Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden, verursachen könnte.

Die zusätzliche Gabe starker CYP2D6-Inhibitoren (wie z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Duloxetin, Terbinafin, Moclobemid, Quinidin, Amiodaron oder Sertralin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da sie erhöhte Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten Dihydrotetrabenazin zur Folge haben kann. Eine Dosisreduktion von Tetrabenazin kann erforderlich sein.

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

Tetrabenazin sollte mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, einschließlich Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Thioridazin), Antibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin) und Klasse IA und Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tetrabenazin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tetrabenazin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn keine andere Behandlung möglich ist. Die Wirkung von Tetrabenazin auf Wehen und den Geburtsvorgang ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tetrabenazin oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tetrabenazin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ist eine Behandlung mit Tetrabenazin erforderlich, muss abgestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Tetrabenazin erbrachten keinen Nachweis einer Auswirkung auf Schwangerschaft oder Überleben *in utero*. Die Zyklen der Weibchen waren verlängert und eine Verzögerung der Fertilität wurde beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Tetrabenazin Benommenheit verursachen und deshalb ihr Leistungsvermögen bei Tätigkeiten, die hohe Aufmerksamkeit erfordern (Verkehrstüchtigkeit, Bedienen von Maschinen usw.), in unterschiedlichem Maße, je nach Dosis und individueller Empfindlichkeit, beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukopenie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Depression
	Häufig	Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Agitiertheit
	Sehr selten	Wut, Aggression, Suizidgedanken, Suizidversuch
	Nicht bekannt	Desorientiertheit, Nervosität, Unruhe, Schlafstörung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
	Sehr selten	Dehydratation
	Nicht bekannt	Verstärkter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Benommenheit (bei höheren Dosierungen), Parkinsonismus (bei höheren Dosierungen),

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		Tremor, übermäßiger Speichelfluss
	Häufig	Verändertes Bewusstseinszustände
	Selten	Malignes Neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Ataxie, Akathisie, Dystonie, Schwindel Gedächtnisverlust
Augenerkrankungen	Sehr selten	Blickkrampf, Photophobie
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Posturale Hypotonie
	Nicht bekannt	Hypertensive Krise
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, epigastrischer Schmerz, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr selten	Ausschlag, Pruritus, Urtikaria
	Nicht bekannt	Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Schwere extrapyramidale Symptome einschließlich Muskelsteifheit , autonome Dysfunktion
	Sehr selten	Schädigung der Skelettmuskulatur
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Unregelmäßige Menstruationszyklen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Hyperthermie
	Nicht bekannt	Ermüdung, Schwäche, Hypothermie
Untersuchungen	Sehr selten	Gewichtsabnahme
	Nicht bekannt	Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr selten	Stürze

In seltenen Fällen wurde ein neuroleptisches malignes Syndrom (NMS) im Zusammenhang mit der Behandlung mit Tetrabenazin beschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Es kann kurz nach Beginn der Therapie, nach Dosierungsänderungen oder nach längerer Behandlung auftreten. Die Hauptsymptome sind Veränderungen des Gemütszustands, Muskelsteifheit, Hyperthermie, autonome Funktionsstörungen und erhöhte Kreatininphosphokinase-Werte. Bei Verdacht auf NMS ist die Behandlung mit Tetrabenazin sofort abzubrechen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Um das Risiko potenziell schwerwiegender Wechselwirkungen zu vermeiden, die in Form einer hypertensiven Krise auftreten können, müssen mindestens 14 Tage zwischen dem Absetzen der Behandlung mit einem MAOI und dem Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin sowie zwischen dem Absetzen der Behandlung mit Tetrabenazin und dem Beginn der Behandlung mit dem MAOI vergehen.

Herzanomalien einschließlich QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich ventrikulärer Tachykardie und Kammerflimmern), die zu Herzstillstand oder plötzlichem unerklärlichem Tod führen können, wurden während der Behandlung mit Neuroleptika berichtet.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Tetrabenazin kann mit den folgenden Symptomen verbunden sein: akute Dystonie, Blickkrampf, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schweißausbruch, 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 Wirkstoffe daran beteiligt sind. Der Arzt sollte bei der Behandlung jeder Überdosierung die Kontaktierung einer Giftnotruf-Zentrale erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem

ATC-Code: N07XX06

Die zentralen Wirkungen von Tetrabenazin sind denen von Reserpin sehr ähnlich, Tetrabenazin unterscheidet sich von letzterem jedoch durch die geringere periphere Aktivität und die viel kürzere Wirkungsdauer.

Wirkmechanismus

Tierstudien haben gezeigt, dass Tetrabenazin in den Metabolismus biogener Amine, z. B. in den Serotonin- und Noradrenalin-Stoffwechsel, eingreift, und dass diese Aktivität auf das Gehirn beschränkt ist. Man geht davon aus, dass dieser Effekt von Tetrabenazin auf Amine im Gehirn die klinischen Wirkungen im Gehirn erklärt.

Tetrabenazin hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen in die Nervenendigungen präsynaptischer Neurone des zentralen Nervensystems. Dies führt zu einer Depletion von Monoaminen einschließlich Dopamin. Die Dopamin-Depletion hat eine Hypokinese zur Folge, welche zu einer Abnahme des Schweregrads der Chorea führt.

Tetrabenazin hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen in die synaptischen Nervenendigungen durch eine reversible und kurzzeitige Bindung an den vesikulären Monoamin-Transporter (VMAT). VMAT2 transportiert Monoamine vor allem in peripheren und zentralen Neuronen, während VMAT1 den Transport in peripheren chromaffinen Geweben reguliert. Tetrabenazin hat eine höhere Affinität zu VMAT2 als zu VMAT1. Infolgedessen hat Tetrabenazin nur eine kurze und kaum periphere Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tetrabenazin hat eine niedrige und ungleichmäßige Bioverfügbarkeit. Es wird offenbar weitgehend über einen First-pass-Metabolismus verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit Hydroxytetrabenazin wird durch Reduktion gebildet. Im Urin ist nur wenig unverändertes Tetrabenazin nachweisbar. Da Hydroxytetrabenazin im Hinblick auf die Depletion zerebraler Amine ebenso wirksam wie Tetrabenazin sein soll, ist dieser Metabolit wahrscheinlich die therapeutisch hauptsächlich aktive Substanz.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine leichte bis mäßig schwere Störung der Leberfunktion führt zu einer erhöhten Exposition und verlängerten Halbwertszeit für Tetrabenazin und Hydroxytetrabenazin (4 Patienten mit Child Pugh 5 bis 6 und ein Patient mit Child Pugh 9). Untersuchungen zu schweren Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe standen die mit oral angewendetem Tetrabenazin beobachteten Wirkungen mit der Entleerung zentraler Monoaminspeicher in Zusammenhang. Häufige Symptome waren Hypoaktivität, Lethargie, Strabismus oder geschlossene Augen. Es wurden hauptsächlich pharmakologische Wirkungen wie Sedierungen beobachtet und als dosislimitierend angesehen.

Das genotoxische Potenzial von Tetrabenazin wurde in einer Reihe konventioneller Tests untersucht. *In vitro* war Tetrabenazin an Ovarialzellen chinesischer Hamster negativ für Punktmutationen und nur bei zytotoxischen Konzentrationen positiv für Chromosomenaberrationen. Tetrabenazin zeigte in einem *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest keine Genotoxizität.

Eine 26-Wochenstudie an transgenen heterozygoten p53-Mäusen mit Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag und eine begrenzte 94-Wochenstudie an männlichen Ratten mit Dosen von bis zu 12 mg/kg/Tag zeigten kein karzinogenes Potenzial.

Eine Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei systemischer Exposition, die niedriger als die in der klinischen Anwendung übliche war, ergab keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Trächtigkeit und des *intrauterinen* Überlebens von Ratten. Bei weiblichen Ratten waren ein verlängerter Sexualzyklus und eine verzögerte Fruchtbarkeitsphase zu beobachten. Die Reproduktionsfähigkeit männlicher Ratten war nicht beeinträchtigt.

Studien zur embryofötalen Entwicklung ergaben weder bei Ratten noch bei Kaninchen Hinweise auf Embryotoxizität und Teratogenität. Bei perinatalen und postnatalen Studien an Ratten wurden bei systemischer Exposition, die niedriger als die in der klinischen Anwendung übliche war, Neugeborenentod und Wachstumsverzögerung festgestellt. Dies kann entweder auf eine indirekte Wirkung unzureichender mütterlicher Pflege oder auf eine direkte Wirkung von Tetrabenazin auf die Jungtiere zurückzuführen sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose

Maisstärke

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

Talkum

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur *Tetrabenazin-neuraxpharm 25 mg Tabletten*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes, rundes Tablettenbehältnis aus Niederdruckpolyethylen (HDPE) mit kindergesichertem, manipulationssicherem Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit integriertem Trockenmittel, das 112 Tabletten enthält

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

95282.00.00
95283.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 15.09.2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.08.2021

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Version: Tetben1/5