

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xenazine 25 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg tetrabenazine.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις: κάθε δισκίο περιέχει επίσης 64 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Κιτρινωπά, κυλινδρικά, με επικλινείς ακμές δισκία διαμέτρου 7 mm με την επισήμανση 'CL25' στη μια πλευρά και διαχωριστική γραμμή στην άλλη. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της χορείας του Huntington σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες*

Η δοσολογία και η χορήγηση ποικίλουν και εδώ δίδεται μόνο μια οδηγία. Η θεραπεία πρέπει να γίνεται υπό την καθοδήγηση ιατρού έμπειρου στην αντιμετώπιση υπερκινητικών διαταραχών.

Η αρχική δόση είναι 12,5 mg μια φορά την ημέρα για την πρώτη εβδομάδα. Για τη δεύτερη εβδομάδα η δόση είναι 12,5 mg δύο φορές την ημέρα και την τρίτη εβδομάδα 12,5 mg τρεις φορές την ημέρα. Η ημερήσια δόση πρέπει να αυξάνεται με βήματα των 12,5 mg στην ημερήσια δόση για διάστημα μιας εβδομάδας.

Εξατομικευμένες βέλτιστες δόσεις κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 25-100 mg/ημέρα διαιρεμένες σε δύο ή τρεις δόσεις. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 100 mg. Δόσεις άνω των 50 mg ανά ημέρα πρέπει να χορηγούνται σε σχήμα τριών δόσεων ανά ημέρα. Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 37,5 mg.

Εάν παρουσιασθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ακαθησία, παρκινσονισμός, κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος ή καταστολή, η τιτλοποίηση πρέπει να διακοπεί και η δόση να ελαττωθεί. Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με tetrabenazine ή η έναρξη άλλης ειδικής θεραπείας (π.χ., αντικαταθλιπτικά).

Εάν δεν υπάρξει βελτίωση με τη μέγιστη δόση σε επτά ημέρες, είναι απίθανο η ουσία να είναι προς όφελος του ασθενούς, είτε αυξάνοντας τη δόση ή επιμηκύνοντας το χρόνο της θεραπείας.

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες σε ηλικιωμένους και τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι ασαφή. Η Tetrabenazine έχει χορηγηθεί σε ηλικιωμένους στη συνήθη δοσολογία χωρίς εμφανή αρνητική επίδραση.

Ωστόσο, ανεπιθύμητες αντιδράσεις προσομοιάζουσες με Πάρκινσον είναι πολύ συνήθεις στους ασθενείς αυτούς και μπορεί να περιορίσουν τη δόση.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της tetrabenazine σε παιδιατρικό πληθυσμό στη θεραπεία της νόσου του Huntington.

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Η Tetrabenazine αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμού Child-Pugh  $\geq 5$ , ή κατηγορίας A-C) (βλέπε παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.2).

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια (CrCL  $\geq 30$  έως  $< 50$  mL/min), ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL  $< 30$  mL/min), αρμόζει μια πιο προσεκτική προσέγγιση της τιτλοποίησης για να διασφαλισθεί η ισορροπία μεταξύ της ελάττωσης της χορείας και της εμφάνισης πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Πολυμορφισμός του CYP2D6*

Εάν ενδείκνυται κλινικά, πρέπει να μελετάται η ανάλυση γονότυπου του CYP2D6 σε ασθενείς που απαιτούν δόσεις άνω των 50 mg την ημέρα, για να διαπιστωθεί εάν ο ασθενής έχει πτωχό μεταβολισμό (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για ασθενείς που αναγνωρίζονται ότι παρουσιάζουν πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 50 mg και τη μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση των 25 mg.

#### Ασθενείς με εκτεταμένο και ενδιάμεσου βαθμού μεταβολισμό

Οι ασθενείς που αναγνωρίζεται ότι παρουσιάζουν εκτεταμένο ή ενδιάμεσου βαθμού μεταβολισμό του CYP2D6 μπορεί να χρειάζονται μια δόση tetrabenazine μεγαλύτερη των 50 mg ανά ημέρα για να ελαττώσουν τη χορεία. Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται προς τα πάνω αργά σε διάστημα μιας εβδομάδας πριν από κάθε αύξηση της ημερήσιας δόσης ανά 12,5 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 100 mg και η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση 37,5 mg.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία είναι για χρήση από του στόματος.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς που είναι ενεργά αυτοκτονικοί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Ασθενείς που δεν αντιμετωπίζουν θεραπευτικά ή δεν αντιμετωπίζουν ικανοποιητικά την κατάθλιψη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
- Θηλασμός.
- Ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει τις προηγούμενες 14 ημέρες έναν αναστολέα οξειδάσης της μονοαμίνης (MAOI) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).
- Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh class A, B και-C, βαθμού  $\geq 5$ ) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).
- Ασθενείς που λαμβάνουν ρεσερπίνη τις τελευταίες 20 ημέρες (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Ασθενείς με παρκινσονισμό και σύνδρομο υποκινησίας-ακαμψίας.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η δόση tetrabenazine πρέπει να τιτλοποιείται για να καθορίζεται η βέλτιστη δόση για κάθε ασθενή. Μελέτες in vitro και in vivo δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της tetrabenazine,  $\alpha$ -HTBZ και  $\beta$ -HTBZ

αποτελούν υποστρώματα για το CYP2D6 (βλέπε παράγραφο 5.2). Κατά συνέπεια οι δοσολογικές απαιτήσεις μπορεί να επηρεαστούν από την κατάσταση του μεταβολιστή CYP2D6 του ασθενούς και από ταυτόχρονες θεραπείες που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όταν χορηγηθεί για πρώτη φορά, η θεραπεία με tetrabenazine πρέπει να τιτλοποιείται αργά κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων για να επιτρέψουν την ταυτοποίηση μιας δόσης που ελαττώνει τη χορεία και είναι καλά ανεκτή (βλέπε παράγραφο 4.2). Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποκατασταθεί ή δεν υποχωρήσει, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με tetrabenazine.

Όταν επιτευχθεί σταθερή δόση, η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά εντός των πλαισίων της υποκείμενης κατάστασης του ασθενούς και τις ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Κατάθλιψη/Αυτοκτονικότητα

Η Tetrabenazine μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα κατάθλιψη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού σε ασθενείς που λάμβαναν το φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό κατάθλιψης ή προηγούμενες απόπειρες αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3). Η Tetrabenazine αντενδείκνυται σε ασθενείς που είναι ενεργά αυτοκτονικοί ή σε αυτούς που δεν έχουν αντιμετωπίσει ικανοποιητικά την κατάθλιψη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών και οι ασθενείς και όσοι τους φροντίζουν πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και να τους ζητείται να αναφέρουν οποιοσδήποτε ανησυχίες τους στον ιατρό αμέσως.

Εάν παρουσιασθεί κατάθλιψη ή αυτοκτονικός ιδεασμός, μπορεί να ελεγχθεί με τη μείωση της δόσης της tetrabenazine και/ή την έναρξη αντικαταθλιπτικής θεραπείας. Εάν ο αυτοκτονικός ιδεασμός είναι έκδηλος, ή επιμένει πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της tetrabenazine και η έναρξη αντικαταθλιπτικής θεραπείας.

#### Οργή και επιθετικότητα

Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης ή επιδείνωσης συμπεριφορών οργής και επιθετικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν tetrabenazine με ιστορικό κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών νόσων.

#### Παρκινσονισμός

Η Tetrabenazine αντενδείκνυται σε ασθενείς με παρκινσονισμό (βλέπε παράγραφο 4.3). Η Tetrabenazine μπορεί να επάγει τον παρκινσονισμό και να οξύνει προϋπάρχοντα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον. Η δόση της Tetrabenazine πρέπει να προσαρμόζεται όπως ενδείκνυται κλινικά για την ελαχιστοποίηση της παρενέργειας αυτής.

#### Βραδυκινησία:

Η Tetrabenazine είναι ένας κεντρικός παράγων εξάντλησης της μονοαμίνης που μπορεί να προκαλέσει εξωπυραμιδικά συμπτώματα και θεωρητικά να προκαλέσει βραδυκινησία στον άνθρωπο.

#### Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο

Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (ΝΚΣ) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς, στους οποίους έχει χορηγηθεί tetrabenazine. Αυτό μπορεί να εμφανισθεί σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας, μετά από αλλαγές στη δοσολογία ή μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΝΚΣ περιλαμβάνουν υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, μεταβολή της διανοητικής κατάστασης και ένδειξη αυτόνομης αστάθειας (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, διαφόρηση, και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση, μυοσφαιρινουρία, ραβδομυόλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν υπάρχει υπόνοια ΝΚΣ η tetrabenazine πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται η αρμόζουσα υποστηρικτική θεραπεία.

Εάν ο ασθενής απαιτεί θεραπεία με tetrabenazine μετά τη ανάρρωση από το ΝΚΣ, η πιθανή επανέναρξη της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, επειδή έχουν αναφερθεί επανεμφανίσεις του ΝΚΣ.

#### Επιμήκυνση του διαστήματος QTc

Η Tetrabenazine προκαλεί μια μικρή αύξηση (έως 8 msec) στο διορθωμένο διάστημα QT.

Η Tetrabenazine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QTc και σε ασθενείς με συγγενή σύνδρομα μεγάλων QT ή με ιστορικό καρδιακής

αρρυθμίας (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1) ή εάν παρουσιασθούν καταστάσεις που προκαλούν διαταραχές ηλεκτρολυτών όπως υποκαλιαιμία.

#### Καρδιακή νόσος

Η Tetrabenazine δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς καρδιακής νόσου.

#### Ακαθησία, ανησυχία και διέγερση

Ασθενείς που λαμβάνουν tetrabenazine πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ακαθησίας καθώς και για ενδείξεις και συμπτώματα ανησυχίας και διέγερσης, διότι αυτά μπορεί να αποτελούν δείκτες για ανάπτυξη ακαθησίας. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει ακαθησία, η δόση της tetrabenazine πρέπει να μειωθεί. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειασθεί να διακόψουν τη θεραπεία.

#### Καταστολή και υπνηλία

Η καταστολή είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που περιορίζει τη δόση της tetrabenazine. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για την εκτέλεση δραστηριοτήτων που απαιτούν διανοητική εγρήγορση, όπως ο χειρισμός τροχοφόρων ή ο χειρισμός επικίνδυνων μηχανών, μέχρις ότου μπου σε δόση tetrabenazine συντήρησης και γνωρίζουν πως το φάρμακο του επηρεάζει.

#### Ορθοστατική υπόταση

Η Tetrabenazine σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να επάγει ορθοστατική υπόταση και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ζάλη θέσης και συγκοπή. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που μπορεί να είναι ευάλωτοι στην υπόταση ή τα αποτελέσματά της. Η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων στην όρθια θέση πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που είναι ευάλωτοι στην υπόταση.

#### Υπερπρολακτιναιμία

Η Tetrabenazine ανεβάζει τις συγκεντρώσεις ορού της προλακτίνης στους ανθρώπους. Μετά τη χορήγηση 25 mg σε υγιείς εθελοντές, τα μέγιστα επίπεδα προλακτίνης πλάσματος αυξήθηκαν κατά 4 έως 5 φορές. Τα πειράματα με καλλιέργειες ιστών δείχνουν ότι περίπου το ένα τρίτο των ανθρώπινων καρκίνων του στήθους είναι εξαρτώμενα από την προλακτίνη *in vitro*, ένας παράγον δύνητικά σημαντικός εάν η χορήγηση tetrabenazine εξετάζεται για έναν ασθενή με προηγούμενο διαγνωσμένο καρκίνο του στήθους. Αν και μπορεί να προκληθούν αμηνόρροια, γαλακτόρροια, γυναικομαστία και ανικανότητα από αυξημένες συγκεντρώσεις ορού, η κλινική σημασία των αυξημένων συγκεντρώσεων προλακτίνης ορού στους περισσότερους των ασθενών είναι άγνωστη.

Χρόνια αύξηση των επιπέδων προλακτίνης ορού (αν και δεν αυξήθηκε κατά τη διάρκεια του προγράμματος ανάπτυξης της tetrabenazine) έχει σχετισθεί με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνου και αυξημένου κινδύνου οστεοπόρωσης. Εάν υπάρχει κλινική υποψία συμπτωματικής υπερπρολακτιναιμίας πρέπει να εκτελούνται οι αρμόζουσες εργαστηριακές εξετάσεις και πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της tetrabenazine.

#### Σύνδεση σε ιστούς που περιέχουν μελανίνη

Καθώς η tetrabenazine ή οι μεταβολίτες της δεσμεύονται σε ιστούς που περιέχουν μελανίνη, μπορεί να συσσωρευτεί σε αυτούς τους ιστούς προϊόντος του χρόνου. Αυτό εγείρει την πιθανότητα ότι η tetrabenazine μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα σε αυτούς τους ιστούς μετά από παρατεταμένη χρήση. Η κλινική συνάφεια της δέσμευσης της tetrabenazine σε ιστούς που περιέχουν μελανίνη είναι άγνωστη. Αν και δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις για περιοδική οφθαλμολογική παρακολούθηση, οι συνταγογράφοι πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα οφθαλμολογικών επιδράσεων μετά από μακροχρόνια έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Δυσφαγία

Η δυσφαγία είναι μέρος της νόσου του Huntington. Ωστόσο, φάρμακα που μειώνουν την ντοπαμινεργική μετάδοση έχουν συσχετισθεί με οισοφαγική δυσκινητικότητα και δυσφαγία. Η δυσφαγία μπορεί να συσχετίζεται με πνευμονία από αναρρόφηση. Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με χορεία σχετιζόμενη με την νόσο του Huntington, παρατηρήθηκε δυσφαγία στο 4% των ασθενών σε θεραπεία tetrabenazine και 3% σε ασθενείς σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε ανοικτές μελέτες 48 εβδομάδων και 80 εβδομάδων η δυσφαγία παρατηρήθηκε στο 10% και 8%

των ασθενών σε θεραπεία tetrabenazine, αντιστοίχως. Ορισμένες περιπτώσεις δυσφαγίας συσχετίστηκαν με πνευμονία από αναρρόφηση. Είναι άγνωστο εάν αυτά τα συμβάματα σχετίζονται με τη θεραπεία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια της εφάπαξ δόσης και η φαρμακοκινητική της tetrabenazine δεν έχει πλήρως αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh class A-C, βαθμός  $\geq 5$ ) και δεν υπάρχουν δεδομένα για επαναλαμβανόμενες δόσεις tetrabenazine σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμού Child-Pugh 5-9) ο βαθμός μετατροπής της tetrabenazine στους πρωταρχικούς της μεταβολίτες,  $\alpha$ - και  $\beta$ -HTBZ, μειώθηκε, και η έκθεση και ο χρόνος ημι-ζωής των  $\alpha$ - και  $\beta$ -HTBZ αυξήθηκαν (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι υπάρχει μείωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κάθαρση της tetrabenazine, του  $\alpha$ -HTBZ και του  $\beta$ -HTBZ. Με βάση μια διασταυρούμενη μελέτη ανάλυσης PK πληθυσμού, η κάθαρση της tetrabenazine, του  $\alpha$ -HTBZ και του  $\beta$ -HTBZ μειώθηκε όσο αυξάνονταν η ηλικία. Αυτό θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ηλικίας και της κάθαρσης.

#### Εργαστηριακές εξετάσεις

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με tetrabenazine. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η tetrabenazine προκάλεσε μια μικρή αύξηση των μέσων εργαστηριακών τιμών στην ALT και την AST σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της tetrabenazine δεν έχει αποδειχθεί σε παιδιά.

#### Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτόζης Lapp, ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο αυτό.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αναστολείς οξειδάσης της μονοαμίνης (MAOI)

Η Tetrabenazine δεν πρέπει να χορηγείται παρουσία MAOI λόγω κινδύνου πιθανών σοβαρών αλληλεπιδράσεων με αποτέλεσμα υπερτασική κρίση (βλέπε παράγραφο 4.3). Πρέπει να μεσολαβήσουν τουλάχιστον 14 ημέρες μεταξύ της διακοπής του MAOI και της έναρξης της θεραπείας με tetrabenazine.

#### Ρεσερπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση tetrabenazine και ρεσερπίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ρεσερπίνη δεσμεύεται αμετάκλητα στο VMAT2 και η διάρκεια της δράσης του διαρκεί αρκετές ημέρες. Γι' αυτό απαιτείται προσοχή όταν μεταφέρουμε έναν ασθενή από ρεσερπίνη σε tetrabenazine. Ο ιατρός πρέπει να περιμένει την επανεμφάνιση της χορείας πριν χορηγήσει tetrabenazine για να αποφύγει υπερδοσολογία και την σοβαρή μείωση της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης στο ΚΝΣ. Καθώς τα αποτελέσματα της ρεσερπίνης μπορεί να παραταθούν χρονικά, πρέπει να γίνει κλινική αξιολόγηση και να δίδεται προσοχή σχετικά με το χρόνο διακοπής πριν την έναρξη tetrabenazine.

#### Αναστολείς CYP2D6

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της tetrabenazine  $\alpha$ -HTBZ και  $\beta$ -HTBZ αποτελούν υπόστρωμα για το CYP2D6. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 προστίθεται (όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, κινιδίνη, βουπροπρόνη) σε έναν ασθενή που ήδη λαμβάνει σταθερή δόση tetrabenazine (βλέπε παράγραφο 4.2). Πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης της tetrabenazine. Η επίδραση μέτριων ή ασθενών αναστολέων CYP2D6 δεν είναι γνωστή. Σε μια μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης με έναν ισχυρό αναστολέα CYP2D6 την παροξετίνη, η AUC αυξήθηκε κατά 3,4 φορές και κατά 9,6 φορές για τον  $\alpha$ -HTBZ και τον  $\beta$ -HTBZ, αντιστοίχως. Εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα ισχυροί αναστολείς CYP2D6 η δόση της tetrabenazine δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25-50 mg ημερησίως.

#### Άλλοι αναστολείς του κυτοχρώματος P450

Με βάση μελέτες *in vitro*, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της tetrabenazine ή του β-HTBZ, και άλλους αναστολείς ή επαγωγείς του P450. Ο ενεργός μεταβολίτης α-HTBZ μεταβολίζεται επίσης από το CYP1A2 και το CYP3A4 *in vitro*. Μελέτες *in vivo* δεν έχουν γίνει με αναστολείς αυτών των ενζύμων. Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν προστίθεται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2 (όπως σιπροφλοξασίνη, φλουβοξαμίνη) ή του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, ριτοναβίρη) σε ασθενή που λαμβάνει σταθερή δόση tetrabenazine. Μείωση της δόσης μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς στους οποίους το CYP2D6 είναι πτωχός μεταβολιστής ή λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα του CYP2D6.

#### Λεβοντόπα

Η Tetrabenazine αναστέλλει τη δράση της λεβοντόπα και έτσι εξασθενίζει την αποτελεσματικότητά της.

#### Ταυτόχρονη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιμήκυνση του διαστήματος QTc, NKΣ και εξωπυραμδικές διαταραχές, μπορεί να μεγιστοποιηθούν κατά την ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών ντοπαμίνης και tetrabenazine. Υπάρχει πιθανότητα για σημαντική μείωση ντοπαμίνης όταν χορηγείται tetrabenazine ταυτόχρονα με αντιψυχωσικούς παράγοντες (π.χ. αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη) ή ανταγωνιστές υποδοχέων ντοπαμίνης σαν την μετοκλοπραμίδη και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για την ανάπτυξη παρκινσονισμού.

#### Αντι-υπερτασικά φάρμακα και β-Αποκλειστές

Η ταυτόχρονη χρήση tetrabenazine με αντι-υπερτασικά φάρμακα και β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης.

#### Αλληλεπιδράσεις με καταστολείς του ΚΝΣ

Η πιθανότητα προσθετικών κατασταλατικών δράσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν η tetrabenazine χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με καταστολείς του ΚΝΣ (περιλαμβανομένης της αλκοόλης, αντιψυχωσικών, υπνωτικών και οπιοειδών).

#### Φάρμακα γνωστά για την επιμήκυνση του διαστήματος QTc

Η Tetrabenazine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με φάρμακα που είναι γνωστό ότι επιμηκύνουν το διάστημα QTc περιλαμβανομένων και αντιψυχωσικών αγωγών (π.χ. κλοπρομαζίνη, θειοριδαζίνη), αντιβιοτικά (π.χ. gatifloxacin, μοξιφλοξασίνη) και αντιαρρυθμικές αγωγές κατηγορίας IA and III (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιδοαρόνη, σοταλόλη), (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1).

#### P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp)

Μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η tetrabenazine (25 mg δύο φορές την ημέρα 3 ημέρες) δεν επηρέασε τη P-gp στον εντερικό σωλήνα. Η Tetrabenazine δεν αλληλεπίδρασε με τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης, που αποτελεί υπόστρωμα για τη P-gp. Επίσης μελέτες *in vitro* δεν δείχνουν ότι η tetrabenazine ή οι μεταβολίτες της είναι επαγωγείς ή αναστολείς της P-gp.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν καθόλου ή περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση tetrabenazine σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Λόγω έλλειψης δεδομένων, η tetrabenazine δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Η επίδραση της tetrabenazine στον τοκετό είναι άγνωστη.

#### Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν η tetrabenazine ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ένας κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η Tetrabenazine αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα, δεδομένα από ανθρώπους για την επίδραση της tetrabenazine στη γονιμότητα. Στους αρουραίους διαπιστώθηκε διατάραξη του κύκλου των οιστρογόνων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η Tetrabenazine μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα μιας γυναίκας να μείνει έγκυος.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η Tetrabenazine έχει μέτρια επίδραση έως σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η tetrabenazine μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και κατά συνέπεια μπορεί να τροποποιήσει την επίδοσή τους σε εργασίες που απαιτούν επιδεξιότητα (ικανότητα οδήγησης, χειρισμός μηχανών, κλπ) σε ποικίλο βαθμό, εξαρτώμενο από τη δόση και την ατομική ευαισθησία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η tetrabenazine χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες σε 773 μοναδικά άτομα και ασθενείς. Οι συνθήκες και η διάρκεια της έκθεσης στην tetrabenazine ποίκιλαν σε μεγάλο βαθμό, και περιελάμβαναν φαρμακολογικές μελέτες εφάπαξ και πολλαπλής δόσης σε υγιείς εθελοντές (n=259) και ανοικτές (n=529) και διπλά τυφλές μελέτες (n=84) σε ασθενείς.

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη 12 εβδομάδων ατόμων με νόσο του Huntington, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα της tetrabenazine σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σαράντα εννέα από τους 54 (91%) ασθενείς που έλαβαν XENAZINE, παρουσίασαν μια ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (πάνω από 10% και τουλάχιστον περισσότερο από 5% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο) ήταν καταστολή/υπνηλία (31% έναντι 3% στο εικονικό φάρμακο), κόπωση (22% έναντι 13% στο εικονικό φάρμακο), αϋπνία (22% έναντι 0% στο εικονικό φάρμακο), κατάθλιψη (19% έναντι 0% στο εικονικό φάρμακο), ακαθυσία (19% έναντι 0% στο εικονικό φάρμακο), και ναυτία (13% έναντι 7% στο εικονικό φάρμακο).

Κλιμάκωση της δόσης διακόπηκε ή η δοσολογία του υπό μελέτη φαρμάκου μειώθηκε λόγω ενός ή περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών σε 28 εκ των 54 (52%) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε tetrabenazine. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες συνίστανται σε καταστολή (15%), ακαθυσία (7%), παρκινσονισμό (4%), κατάθλιψη (3%), άγχος (2%), κόπωση (1%) και διάρροια (1%). Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν περισσότερες της μιας ανεπιθύμητες ενέργειες και γι' αυτό προσμετρούνται περισσότερο από μια φορά. Η κατάθλιψη, η κόπωση, η αϋπνία, η καταστολή/υπνηλία, ο παρκινσονισμός και η ακαθυσία μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενα και μπορεί να υποχωρούν ή να μειώνονται με την προσαρμογή της δόσης ή ειδική αγωγή. Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν υποχωρήσει ή δεν μειωθεί, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της tetrabenazine. Στις κλινικές μελέτες οι πιο συχνές αιτίες διακοπής της θεραπείας με tetrabenazine ήταν η κατάθλιψη, η καταστολή/υπνηλία και ο παρκινσονισμός/ακαθυσία.

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος και την συχνότητα:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10,000$  έως  $< 1/1,000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ )

Αγνώστου συχνότητας (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα υπάρχοντα δεδομένα)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες όταν η θεραπεία διακοπεί. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δίδεται όπου είναι γνωστή, ωστόσο, για ορισμένες από αυτές η συχνότητα δεν



μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια					
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	πολύ σπάνιες	Αγνώστου Συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσ εις					Πνευμονία	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος					λευκοπενία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	κατάθλιψη	Διέγερση, άγχος, αϋπνία, σύγχυση			Επιθετικότητα, οργή, αυτοκτονικοί ιδεασμοί	Αποπροσανατο λισμός, νευρική ανησυχία, διαταραχές ύπνου
Διαταραχές του μεταβολισμού ού και της θρέψης					Μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση	Αυξημένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ακαθησία, υπνηλία, παρκινσονισμός, τρόμος, περίσσεια σιέλου				νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο	Αταξία, δυστονία, απώλεια μνήμης, ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές					Κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, φωτοφοβία	
Καρδιακές διαταραχές						βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές						Ορθοστατική υπόταση, υπερτασική κρίση
Γαστρεντερικές διαταραχές						Προβλήματα κατάποσης, ναυτία, έμετος, επιγαστρικό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου					Εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός	υπεριδρωσία

<b>ιστού</b>						
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>						Έμμηνος ρύση ακανόνιστη
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>						Κόπωση, αδυναμία, υποθερμία
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>					Απώλεια βάρους	Υπερπρολακτιναιμία, αυξημένη ALT, αυξημένη AST, αύξηση βάρους
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>					Πτώση	

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα (EPS)

Ακαθησία (περιλαμβανομένων υπερκίνησας, ανησυχίας) αναφέρθηκαν σε 10 ασθενείς (19%) που ελάμβαναν tetrabenazine (n=54) σε διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη δοκιμή. Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (παρκινσονισμός, περιλαμβανομένων προβλημάτων βάδισης και ισορροπίας και δραδυκίνησια, δυστονία) αναφέρθηκαν σε 8 ασθενείς σε tetrabenazine (15%) στην ίδια μελέτη. Κάποιο εξωπυραμιδικό σύμβαμα αναφέρθηκε σε 18 ασθενείς (33%) ενώ κανείς από τον βραχίονα του εικονικού φαρμάκου (n=30) δεν παρουσίασε οποιοδήποτε (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NKΣ)

Το νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NKΣ), είναι μια κατάσταση απειλητική για τη ζωή, το οποίο έχει αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς με tetrabenazine. Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κλινικές εκδηλώσεις του NKΣ περιλαμβάνουν υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, τροποποιημένη διανοητική κατάσταση και ενδείξεις αυτόνομης ανισορροπίας (μη-φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, υπερβολική εφίδρωση, και καρδιακή δυσρυθμία). Επιπρόσθετες ενδείξεις περιλαμβάνουν αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση, μυοσφαιρινουρία, ραβδομύλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν υπάρχει υπόνοια NKΣ η tetrabenazine πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινάει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Κατάθλιψη και Αυτοκτονικότητα

Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με χορεία του Huntington, 10 από τους 54 ασθενείς (19%) στους οποίους χορηγήθηκε tetrabenazine αναφέρθηκε ότι παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια κατάθλιψης ή επιδεινούμενη κατάθλιψη σε σύγκριση με καμία για τους 30 ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ανοικτές μελέτες (σε μια μελέτη 29 ασθενείς έλαβαν tetrabenazine μέχρι και 48 εβδομάδες, στη δεύτερη μελέτη 75 ασθενείς έλαβαν tetrabenazine μέχρι και 80 εβδομάδες), η συχνότητα κατάθλιψης/επιδείνωση της κατάθλιψης ήταν 35%. Σε όλες τις μελέτες της tetrabenazine για τη χορεία του Huntington (n=187), ένας ασθενής αυτοκτόνησε, ένας έκανε απόπειρα αυτοκτονίας, και έξι είχαν αυτοκτονικό ιδεασμό. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτοκτονίας σε ασθενείς με χορεία του

Huntington αυξάνεται ανεξαρτήτως των δεικτών κατάθλιψης. Ο ακριβής κίνδυνος αυτοκτονικού ιδεασμού/αυτοκτονικότητας που σχετίζεται με την tetrabenazine δεν μπορεί να υπολογισθεί (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

#### Υπνηλία

Η υπνηλία είναι πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε περιορισμό της δόσης της tetrabenazine. Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με χορεία του Huntington, παρατηρήθηκε υπνηλία σε 17/54 (31%) ασθενείς σε θεραπεία με tetrabenazine και σε 1 (3%) ασθενή σε εικονικό φάρμακο. Η υπνηλία ήταν η αιτία διακοπής της προς τα άνω τιτλοποίησης της tetrabenazine και/ή η δόση της tetrabenazine μειώθηκε σε 15/54 (28%) των ασθενών. Σε όλες εκτός μιας περιπτώσεως, μείωση της δόσης της tetrabenazine είχε ως αποτέλεσμα μείωση της καταστολής. Στις ανοικτές μελέτες των 48 εβδομάδων και των 80 εβδομάδων, η υπνηλία παρατηρήθηκε στο 17% και 57 % των ασθενών σε θεραπεία με tetrabenazine, αντιστοίχως. Σε μερικούς ασθενείς, η υπνηλία παρουσιάστηκε σε δόσεις μικρότερες των συνιστώμενων (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Εργαστηριακές εξετάσεις

Μετά την χορήγηση 25 mg tetrabenazine σε υγιείς εθελοντές, τα μέγιστα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν 4 έως 5 φορές. Οι αλλαγές των επιπέδων προλακτίνης στο πλάσμα παρακολούθηθηκαν στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της tetrabenazine.

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στις εργαστηριακές παραμέτρους σε κλινικές δοκιμές με tetrabenazine. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η tetrabenazine προκάλεσε μια μικρή διάμεση αύξηση των επιπέδων της αμινοτρασφοράς της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρασφοράς (AST), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η Tetrabenazine δεν προορίζεται για χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας από παιδιά και εφήβους.

#### Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει την συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας παρακαλούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφορών:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία tetrabenazine περιλαμβάνουν: οξεία δυστονία, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, ναυτία, έμετος, διάρροια, εφίδρωση, υποθερμία, υπόταση, σύγχυση, ψευδαισθήσεις, καταστολή, ερυθρότητα και τρόμος.

Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει αυτά τα γενικά μέτρα που λαμβάνονται για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας για οποιαδήποτε ενεργή στο ΚΝΣ ουσία. Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα. Ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία πρέπει να παρακολουθούνται. Στην διαχείριση της υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμπλοκής πολλών ουσιών. Η χρήση ενεργού άνθρακα μπορεί να έχει όφελος εάν χορηγηθεί λίγο μετά την υπερδοσολογία.

Η επίδραση της αιμοδιύλισης στην tetrabenazine, την α-HTBZ και την β-HTBZ δεν έχει αξιολογηθεί. Η Tetrabenazine υποβάλλεται σε ταχύ και εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διέλευσης στο ήπαρ. Ο μεγάλος

όγκος κατανομής και η μέτρια (~60%) πρόσδεση στις πρωτεΐνες της tetrabenazine και των κύριων μεταβολιτών της, μπορεί να μη παρέχει ικανοποιητική μείωση των συγκεντρώσεων πλάσματος σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX06  
Η tetrabenazine είναι ένα συνθετικό παράγωγο της benzylquinolizine.

#### Μηχανισμός δράσης

Μελέτες που έγιναν *in vitro* έχουν δείξει ότι η tetrabenazine αναστέλλει αναστρέψιμα τον ανθρώπινο αγγειακό μεταφορέα μονοαμίνης τύπου 2 (VMAT2) ( $K_i \approx 100$  nM), με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη μονοαμινών στα συναπτικά αγγεία και την εξάντληση του αποθέματος μονοαμίνης. Η VMAT2 βρίσκεται κατά κύριο λόγο στην εξωτερική μεμβράνη των συναπτικών αγγείων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η  $\alpha$ -HTBZ (dihydratotetrabenazine), που είναι ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της tetrabenazine, έχει παρόμοια συγγένεια και πιο σημαντική εκλεκτικότητα για την VMAT2. Λόγω του πολύ γρήγορου μεταβολισμού της tetrabenazine, το μεγαλύτερο μέρος της φαρμακολογικής δράσης πιθανόν γίνεται με τη μεσολάβηση της  $\alpha$ -HTBZ. Σε αντίθεση, η  $\beta$ -HTBZ δεν ενώνεται στην VMAT2.

Σε συναπτικό επίπεδο η tetrabenazine δημιουργεί μια αναστρέψιμη εξάντληση των μονοαμινών στα προσυναπτικά αγγεία. Η Tetrabenazine εξαντλεί κατά προτίμηση την ντοπαμίνη και επηρεάζει άλλες μονοαμίνες, τη νοραδρεναλίνη και την σερετονίνη, σε μικρότερο βαθμό. Η εξάντληση των νευροδιαβιβαστών με εφάπαξ δόση tetrabenazine είναι αναστρέψιμη και διαρκεί μόνο μερικές ώρες. Αυτή η ιδιότητα, διαφοροποιεί την ουσία από την ρεσερπίνη, μια ουσία που προκαλεί εξάντληση μονοαμίνης, που διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η Tetrabenazine δείχνει ασθενή *in vitro* συγγένεια πρόσδεσης στον υποδοχέα ντοπαμίνης D2 ( $K_i = 2100$  nM).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η επίδραση εφάπαξ δόσης 25 ή 50 mg tetrabenazine στο διάστημα QT, μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διασταυρούμενη μελέτη σε υγιείς άνδρες και γυναίκες με μοξιφλοξασίνη ως θετικό πρότυπο. Στα 50 mg, η tetrabenazine προκάλεσε διάμεση αύξηση κατά περίπου 8 msec στο QTc (90% CI: 5,0, 10,4 msec). Πρόσθετα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αναστολή του CYP2D6 στους υγιείς εθελοντές που χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 50 mg tetrabenazine δεν αυξάνει περαιτέρω την επίδραση στο διάστημα QTc. Επιδράσεις σε υψηλότερες εκθέσεις είτε σε tetrabenazine ή τους μεταβολίτες της δεν έχουν αξιολογηθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η Tetrabenazine ή οι μεταβολίτες της προσδένονται σε στους που περιέχουν μελανίνη και μπορεί να συσσωρευτούν στους ιστούς αυτών με την πάροδο του χρόνου (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της tetrabenazine ως θεραπείας για τη νόσο της χορείας του Huntington's (HD) αποδείχθηκε πρωταρχικά σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη (#103.004), που διεξήχθη σε 84 (54 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην tetrabenazine και 30 στο εικονικό φάρμακο) περιπατητικούς ασθενείς διαγνωσμένους για HD. Η διάγνωση της HD βασίστηκε σε οικογενειακό ιστορικό, νευρολογική εξέταση και γενετικό έλεγχο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες, περιλαμβανομένης περιόδου τιτλοποίησης 7 εβδομάδων και μια περίοδο 5 εβδομάδων συντήρησης ακολουθούμενης από 1 εβδομάδα κάθαρσης. Η δόση της tetrabenazine εκκίνησης στα 12,5 mg ημερησίως και τιτλοποιήθηκε προς τα πάνω σε εβδομαδιαία διαστήματα με επαυξήσεις των 12,5 mg μέχρις ότου επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος της χορείας, και μέχρις ότου να εμφανισθούν μη-ανεκτές παρενέργειες, ή μέχρις ότου επιτευχθεί η μέγιστη ημερήσια δόση των 100 mg.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η Συνολική Βαθμολογία Χορείας (Total Chorea Score), ένα σημείο της Ενοποιημένης Κλίμακας Βαθμολόγησης της Νόσου του Huntington (Unified Huntington's Disease Rating Scale - UHDRS). Σε αυτή την κλίμακα, η χορεία βαθμολογείται από 0 έως 4 (με το 0 να αντιπροσωπεύει απουσία χορείας) για 7 διαφορετικά μέρη του σώματος. Ένα από τα κριτήρια εισόδου ήταν για τον ασθενή να έχει ένα Συνολικό Βαθμό Χορείας (Total Chorea Score – TCS)  $\geq 10$  (διάμεση τιμή 14 βαθμοί). Το TCS για τους ασθενείς στο φάρμακο εκτιμάται ότι μειώθηκε κατά 5,0 μονάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης (μέσος όρος της βαθμολογίας την εβδομάδα 9 και την εβδομάδα 12 έναντι της αρχικής), σε σχέση με κατ' εκτίμηση 1,5 μονάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας κατά 3,5 μονάδες ήταν στατιστικά σημαντική. Κατά την παρακολούθηση την εβδομάδα 13 στην μελέτη 1 (1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης), το TCS των ασθενών που ελάμβαναν tetrabenazine επέστρεψε στις αρχικές τιμές. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, ένας ασθενής στον βραχίονα της tetrabenazine αυτοκτόνησε. Η εμφάνιση ή επιδείνωση της κατάθλιψης καταγράφηκε σε 8 εκ των 54 ασθενών σε θεραπεία με tetrabenazine, και σε κανένα σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μια μελέτη απόσυρσης του φαρμάκου ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (#103.005) πραγματοποιήθηκε σε 30 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε tetrabenazine φανερά για τουλάχιστον 2 μήνες. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με tetrabenazine τα συμπτώματα της χορείας επέστρεψαν εντός μιας ή δύο ημερών. Αν και η μελέτη απέτυχε λόγω παραβάσεων του πρωτοκόλλου και η σύγκριση δεν έφθασε σε στατιστικά σημαντική τιμή ( $p=0.1$ ), η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ήταν παρόμοια με αυτή που διαπιστώθηκε στη Μελέτη 1 (περίπου 3,5 μονάδες). Δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο ή συμπτώματα σχετιζόμενα με υποτροπή ή σύνδρομο στέρησης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο PDCO/EMA έχει δώσει άδεια εξαίρεσης όλου του παιδιατρικού πληθυσμού από μελέτες φαρμάκων για τη θεραπεία της νόσου του Huntington, λόγω του ότι η κατάσταση αυτή φυσιολογικά δεν εκδηλώνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό. Συνεπώς, μελέτες σε παιδιά δεν είναι σχετικές.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση tetrabenazine, η έκταση της απορρόφησης είναι τουλάχιστον 75%. Μετά από εφάπαξ δόσεις που κυμαίνονται από 12,5 έως 50 mg, οι συγκεντρώσεις tetrabenazine στο πλάσμα είναι γενικά κάτω από το όριο ανίχνευσης λόγω του ταχέως και εκτεταμένου ηπατικού μεταβολισμού πρώτης διέλευσης της tetrabenazine από την καρβονυλική αναγωγή στον ενεργό μεταβολίτη  $\alpha$ -dihydrotetrabenazine ( $\alpha$ -HTBZ) και τον ανενεργό μεταβολίτη  $\beta$ -dihydrotetrabenazine ( $\beta$ -HTBZ). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος ( $C_{max}$ ) του  $\alpha$ -HTBZ και του  $\beta$ -HTBZ επιτυγχάνονται εντός 1 έως 1½ ώρας μετά τη χορήγηση.

Η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα της tetrabenazine μελετήθηκε σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση με ή χωρίς τροφή. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στις διάμεσες συγκεντρώσεις πλάσματος  $C_{max}$ , ή την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου (AUC) του  $\alpha$ -HTBZ ή του  $\beta$ -HTBZ. Συνεπώς, η tetrabenazine μπορεί να χορηγείται ανεξαρτήτως των γευμάτων.

#### Κατανομή

Μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσεων από 12,5 έως 50 mg tetrabenazine, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος και η περιοχή κάτω από την καμπύλη των μεταβολιτών HTBZ αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση υποδεικνύοντας γραμμική κινητική. Οι συγκεντρώσεις tetrabenazine είναι συνήθως μη ανιχνεύσιμες. Τα αποτελέσματα των μελετών τομογραφίας σε ανθρώπους δείχνουν ότι η ραδιενέργεια κατανέμεται γρήγορα στον εγκέφαλο μετά από ενδοφλέβια ένεση tetrabenazine ή  $\alpha$ -HTBZ επισημασμένης με  $^{14}C$ , με την υψηλότερη πρόσδεση στο ραβδωτό σώμα και την χαμηλότερη στο φλοιό.

Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η *in vitro* πρόσδεση σε πρωτεΐνες της tetrabenazine, του  $\alpha$ -HTBZ, και του  $\beta$ -HTBZ εξετάσθηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 50 έως 200 ng/mL. Η πρόσδεση της tetrabenazine κυμάνθηκε από 82% έως 85%, του  $\alpha$ -HTBZ από 60% έως 68%, και του  $\beta$ -HTBZ από 59% έως 63%. Οι μεταβολίτες  $\alpha$ -HTBZ και  $\beta$ -HTBZ προσδένονται κυρίως στην λευκοματίνη. Η μοντελοποίηση της PK του κλινικού πληθυσμού

δείχνει ότι ο α-HTBZ, και ο β-HTBZ διασπείρονται ευρέως μεταξύ των ασθενών.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε ανθρώπους, ταυτοποιήθηκαν τουλάχιστον 19 μεταβολίτες της tetrabenazine. Ο α-HTBZ, ο β-HTBZ και ο 9-desmethyl-β-HTBZ, είναι οι κυριότεροι μεταβολίτες που κυκλοφορούν, και οι οποίοι στη συνέχεια μεταβολίζονται σε συζυγιακές θειικές ή γλυκουρονικές ενώσεις. Ο α-HTBZ και ο β-HTBZ σχηματίζονται από την καρβονυλική αναγωγή κυρίως στο ήπαρ. Ο α-HTBZ υφίσταται Ο-απαλκυσίωση από τα ένζυμα του CYP450, κυρίως από το CYP2D6, με κάποια συνεισφορά και του CYP1A2 για να σχηματισθεί ο 9-desmethyl-α-HTBZ. *In vitro* ο α-HTBZ επίσης μεταβολίζεται από το CYP3A4 προς υδροξυ μεταβολίτη(ες), ωστόσο, δεν είναι βέβαιο αν η διαδρομή αυτή είναι κλινικά σημαντική *in vivo*. Ο β-HTBZ υφίσταται Ο-απαλκυσίωση κυρίως από το CYP2D6 για να σχηματισθεί ο 9-desmethyl-β-HTBZ.

Τα αποτελέσματα μελετών *in vitro* δεν υποδεικνύουν ότι η tetrabenazine, ο α-HTBZ, ή ο β-HTBZ είναι πιθανόν να προκαλούν κλινικά σημαντική αναστολή των CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, ή CYP3A. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι ούτε η tetrabenazine ούτε οι μεταβολίτες της α- ή β-HTBZ είναι πιθανόν να προκαλούν κλινικά σημαντική επαγωγή των CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ή CYP2C19.

Ούτε η tetrabenazine ούτε οι μεταβολίτες της α- ή β-HTBZ είναι πιθανόν να αποτελούν υπόστρωμα ή αναστολές της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις *in vivo*. Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλους μεταφορείς δεν έχουν αξιολογηθεί.

Στους ανθρώπους, ο β-HTBZ μεταβολίζεται περαιτέρω προς τον 9-desmethyl-β-HTBZ και είναι ένας κύριος μεταβολίτης που κυκλοφορεί στους ανθρώπους. Μελέτες πρόσδεσης σε υποδοχείς υποδεικνύουν ότι δεν αλληλεπιδρά με υποδοχείς VMAT αλλά μπορεί να έχει την δυνατότητα αλληλεπίδρασης με επιλεγμένους υποδοχείς ντοπαμίνης, σ- και α-αδρενεργικούς. Δεν έχουν γίνει μελέτες *in vitro* μεταβολισμού για να αξιολογηθεί η δυνατότητα του μεταβολίτη 9-desmethyl-β-HTBZ να αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα.

### Αποβολή

Μετά από του στόματος χορήγηση, η tetrabenazine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, και οι μεταβολίτες αποβάλλονται κυρίως από τα νεφρά. Ο α-HTBZ, ο β-HTBZ και ο 9-desmethyl-β-HTBZ έχουν χρόνους ημιζωής 7 ώρες, 5 ώρες και 12 ώρες αντιστοίχως. Σε μια μελέτη ισορροπίας μάζης σε 6 υγιείς εθελοντές, περίπου 75% της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα και η ανάκτηση στα κόπρανα αντιπροσώπευε περίπου 7-16% της δόσης. Δεν ανιχνεύθηκε αναλλοίωτη tetrabenazine στα ανθρώπινα ούρα. Αποβολή μέσω των ουροφόρων οδών του α-HTBZ ή του β-HTBZ αντιπροσώπευε λιγότερο από το 10% της χορηγηθείσας δόσης. Μεταβολίτες σε κυκλοφορία, περιλαμβανομένων των συζυγιακών θειικών ή γλυκουρονικών ενώσεων των μεταβολιτών του HTBZ καθώς και προϊόντα οξειδωτικού μεταβολισμού, αποτελούν την πλειονότητα των μεταβολιτών στα ούρα.

### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στα χαρακτηριστικά της PK της tetrabenazine και των κύριων μεταβολιτών της αξιολογήθηκε με εφάπαξ δόση 25 mg tetrabenazine σε 6 υγιείς ανθρώπους ίδιας ηλικίας με 6 ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού Child-Pugh 5 έως 9. Η Tetrabenazine ανιχνεύεται ελάχιστα στο πλάσμα των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ενώ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι ανιχνεύσιμη με διάμεσο χρόνο  $t_{1/2}$  τις 17,5 ώρες. Οι  $C_{max}$  των κύριων μεταβολιτών της Tetrabenazine, α- και β-HTBZ, μειώθηκαν κατά μέσο όρο κατά < 10% στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία φτάνουν σε διάμεσο  $T_{max}$  των 1,75 ωρών ενώ τα AUCs για τον α- και τον β-HTBZ αυξήθηκαν περίπου κατά 35%. Ο διάμεσος χρόνος αποβολής  $t_{1/2}$  για τον α- και τον β-HTBZ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία επιμηκύνθηκε περίπου κατά 10 ώρες και 8,5 ώρες, αντιστοίχως. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η φαινόμενη ταχύτητα μετατροπής της tetrabenazine σε α- και β-HTBZ μειώθηκε, και η συνολική συστηματική έκθεση και χρόνος ημιζωής αποβολής προς α- και β-HTBZ αυξήθηκε (σημαντικά με βαθμολογία κατά Child-Pugh 9) πιθανόν λόγω μειωμένης πρώτης διόδου και συστηματικού μεταβολισμού της tetrabenazine σε συνδυασμό με μειωμένη κάθαρση των πρωταρχικών μεταβολιτών. Δεν υπάρχουν δεδομένα για επαναλαμβανόμενες δόσεις tetrabenazine σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh A έως C, βαθμός  $\geq 5$ ) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της

αυξημένης έκθεσης στην tetrabenazine και τους μεταβολίτες της είναι άγνωστες και η ασφαλής χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν μπορεί να διασφαλισθεί. Η tetrabenazine αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με την από του στόματος χορήγηση της tetrabenazine σχετίζονταν με την εξάντληση των κεντρικών αποθεμάτων μονοαμινών, όπως η σερετονίνη και η νοραδρεναλίνη. Η δράση περιορίζεται κυρίως στον εγκέφαλο. Γίνεται η υπόθεση ότι η επίδραση της tetrabenazine στις αμίνες του εγκεφάλου εξηγεί τις κλινικές επιδράσεις στον άνθρωπο. Κοινά συμπτώματα ήταν μειωμένη δραστηριότητα, λήθαργος, στραβισμός, ή κλειστά μάτια. Πρωταρχικές φαρμακολογικές επιδράσεις όπως καταστολή παρατηρήθηκαν θεωρούνται ως περιοριστικές της δόσης.

Η γονοτοξικότητα της tetrabenazine έχει μελετηθεί με δοκιμασία ανάστροφης γονιδιακής βακτηριδιακής μετάλλαξης και σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* και *in vivo*. *In vitro*, η tetrabenazine σε κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις δεν προκάλεσε σημειακές μεταλλάξεις στο DNA αλλά προκάλεσε χρωμοσωμικές εκτροπές στα ελεγχθέντα κύτταρα θηλαστικών (Κύτταρα ωοθηκών και πνευμόνων κινεζικών χάμστερ). *In vivo*, η tetrabenazine δεν ήταν γονοτοξική κατά τη δοκιμασία μικροπυρηνικού μυελού των οστών όταν αναλύθηκε σε άρρενες αρουραίους και ποντικούς.

Σύμφωνα με μελέτες *in vivo* σε αρουραίους και ποντικούς, η tetrabenazine δεν ήταν καρκινογόνος ή ογκογόνος.

Η Tetrabenazine δεν επηρέασε την γονιμότητα σε μελέτες *in vivo* που έγιναν σε αρουραίους. Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου σε συστηματικές εκθέσεις κάτω από αυτές που παρατηρούνται κλινικά δεν υπήρχε ένδειξη επηρεασμού της κύησης ή της επιβίωσης στη μήτρα σε αρουραίους. Η διάρκεια του κύκλου του οίστρου αυξήθηκε και μια καθυστέρηση της γονιμότητας παρατηρήθηκε στους θηλυκούς αρουραίους. Η tetrabenazine δεν επηρέασε την γονιμότητα των αρρένων αρουραίων. Η tetrabenazine δεν ήταν εμβρυοτοξική ή τερατογονική σε αρουραίους και κονίκλους. Σε μελέτη περι/μεταγεννητική σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα νεογνών. Αυτές οι επιδράσεις από την περι/μεταγεννητική μελέτη αναμένεται να είναι έμμεσες επιδράσεις λόγω λόγω ανεπαρκούς μητρικής φροντίδας αλλά άμεση επίδραση της tetrabenazine στα νεογνά δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η Tetrabenazine ή οι μεταβολίτες της προσδένονται στους ιστούς που περιέχουν μελανίνη (π.χ., οφθαλμός, δέρμα, γούνα) σε χρωματισμένους αρουραίους. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση ραδιοεπισημασμένης tetrabenazine, η ραδιενέργεια ανιχνεύονταν στον οφθαλμό και τη γούνα ακόμη και μετά από 21 ημέρες μετά τη χορήγηση.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη  
Άμυλο αραβοσίτου  
Τάλκης  
Στεατικό μαγνήσιο  
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

Χρόνος ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: 3 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας κατά την φύλαξη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Δισκία σε λευκή φιάλη HDPE με ένα πώμα ασφαλείας για παιδιά πολυπροπυλενίου συσκευασμένα σε χάρτινο κουτί.

Μέγεθος συσκευασίας: 112 δισκία

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Prague

Czech Republic

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Ιουνίου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**