

11.2019

Xenazine 25 mg

קסנזין 25 מ"ג

Active ingredient:
Tetrabenazine

חומר פעיל:
טטראבנאזין

Tablets

טבליות

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

- עלונים לרופא ולצרכן של המוצר עודכנו ביוני 2019.
- בהודעה זו מצוינים רק השינויים המהווים החמרה ומסומנים בצהוב.
- בעלונים קיימים שינויים נוספים שאינם החמרה.
- טקסט שהוסר מסומן בקו חוצה.

להלן נוסח ההתוויה המאושר לתכשיר:

Movement disorders, associated with organic central nervous system conditions, e.g. Huntington's chorea, hemiballismus and senile chorea.

Moderate to severe tardive dyskinesia, which is disabling and/or socially embarrassing. The condition should be persistent despite a switch to atypical antipsychotic medication and/or reduction in dosage of antipsychotic medication, when withdrawal of antipsychotic medication is not a realistic option.

העדכונים העיקריים בעלון לרופא נעשו בסעיפים הבאים:

4.3 Contraindications

(...)

- ~~Tetrabenazine should not be administered within two weeks of treatment together with a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) (see Sections 4.4, and 4.8). Taking a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) (see sections 4.4, 4.5 and 4.8)~~
- Impaired hepatic function, ~~Child-Pugh class 5 to 9.~~
- ~~Use in patients in conjunction with reserpine~~
- ~~Pheochromocytoma~~
- ~~Pro-lactin-dependant tumours, e.g. pituitary or breast cancer.~~

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

In the treatment of chorea the dose of tetrabenazine should be titrated to determine the most appropriate dose for each patient. When first prescribed, tetrabenazine therapy should be titrated slowly over several weeks to allow the identification of a dose that both reduces chorea and is well tolerated. If the adverse effect does not resolve or decrease, consideration should be given to discontinuing tetrabenazine

Once a stable dose has been achieved, treatment should be reassessed periodically in the context of the patient's underlying condition.

In vitro and in vivo studies indicate that the tetrabenazine metabolites α -HTBZ and β -HTBZ are substrates for CYP2D6 (see section 5.2). Therefore dosing requirements may be influenced by a patient's CYP2D6 metaboliser status and concomitant medications which are strong CYP2D6 inhibitors (see section 4.5).

(...)

Tardive Dyskinesia:

~~Tetrabenazine treatment may be considered should this condition persist despite reduction or withdrawal of antipsychotic therapy, or switching to atypical antipsychotic medication, or in cases where withdrawal of antipsychotic medication is not a realistic option.~~

Pre-synaptic dopamine depletion could theoretically lead to supersensitivity to dopamine. Tetrabenazine is a central monoamine depleting agent which can cause extrapyramidal symptoms and theoretically cause tardive dyskinesia in humans.

There have been cases of tardive dyskinesia with tetrabenazine reported in the literature and in post-marketing; therefore, physicians should be aware of the possible risk. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient treated with tetrabenazine, drug discontinuation should be considered.

Depression/ Suicidality:

(...)

Patients should be closely monitored for the emergence of such adverse events, and patients and their caregivers should be informed of the risks and instructed to report any concerns to their doctor immediately.

Dysphagia

Dysphagia is a component of Huntington's disease. However, drugs that reduce dopaminergic transmission have been associated with esophageal dysmotility and dysphagia. Dysphagia may be associated with aspiration pneumonia. In clinical trials, some of the cases of dysphagia were associated with aspiration pneumonia. Whether these events were related to treatment is unknown.

Neuroleptic Malignant Syndrome:

~~Neuroleptic Malignant Syndrome is a rare complication of tetrabenazine therapy. Neuroleptic Malignant Syndrome most often occurs early in treatment or in response to changes in dose. The main symptoms of this condition are mental changes, rigidity, hyperthermia, autonomic dysfunction (sweating and fluctuations in blood pressure) and elevated creatinine phosphokinase levels. If Neuroleptic Malignant Syndrome is suspected, tetrabenazine should be withdrawn immediately and appropriate treatment initiated.~~

(...)

There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for NMS.

(...)

Sedation and somnolence

~~Sedation is the most common dose-limiting adverse effect of tetrabenazine. Patients should be cautioned about performing activities requiring mental alertness, such as operating a motor vehicle or operating hazardous machinery, until they are on a maintenance dose of tetrabenazine and know how the drug affects them.~~

4.5 Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

In vitro-studies indicate that tetrabenazine may be an inhibitor of CYP2D6 and therefore may cause increased plasma concentrations of medicinal products metabolised via CYP2D6, e.g. metoprolol, amitriptyline, imipramine, haloperidol, and risperidone.

(...)

Concomitant Use of Neuroleptic Drugs

Adverse reactions associated with tetrabenazine, such as **QTc prolongation**, NMS, and **extrapyramidal disorders**, may be exaggerated by concomitant use of dopamine antagonists.

(...)

Patients Taking CYP2D6 Inhibitors

In vitro and *in vivo* studies indicate that the tetrabenazine metabolites α -DTBZHTBZ and β -DTBZHTBZ are substrates for CYP2D6. Caution should be used when adding a CYP2D6 inhibitor (such as fluoxetine, paroxetine, quinidine, duloxetine, terbinafine, amiodarone, or sertraline) to a patient already receiving a stable dose of tetrabenazine and a reduction in the dose of tetrabenazine should be considered. The effect of CYP2D6 inhibition on the pharmacokinetics of tetrabenazine and its metabolites was studied in 25 healthy subjects following a single 50 mg dose of tetrabenazine given after 10 days of administration of the strong CYP2D6 inhibitor paroxetine 20 mg daily. There was approximately 30% increase in Cmax and an approximately 3-fold increase in AUC for α -HTBZ in subjects given paroxetine prior to tetrabenazine compared to tetrabenazine given alone. For β -HTBZ, Cmax and AUC were increased 2.4- and 9-fold, respectively, in subjects given paroxetine prior to tetrabenazine given alone. The elimination half-life of α -HTBZ and β -HTBZ was approximately 14 hours when tetrabenazine was given with paroxetine. Caution should be used when adding a strong CYP2D6 inhibitor (such as fluoxetine, paroxetine or quinidine) to a patient already receiving a stable dose of tetrabenazine and a reduction in the dose of tetrabenazine should be considered. The effect of moderate or weak CYP2D6 inhibitors such as duloxetine, terbinafine, amiodarone, or sertraline has not been evaluated.

Other Cytochrome P450 inhibitors: Based on *in vitro* studies, a clinically significant interaction between tetrabenazine and other P450 inhibitors (other than CYP2D6 inhibitors) is not likely.

(...)

Reserpine—Concomitant use of tetrabenazine and reserpine is contraindicated (see section 4.3). Reserpine binds irreversibly to VMAT2 and the duration of its effect is several days. Caution should therefore be used when switching a patient from reserpine to tetrabenazine. The physician should wait for chorea to re-emerge before administering tetrabenazine to avoid overdosage and major depletion of serotonin and norepinephrine in the CNS. Since the effects of reserpine can be prolonged, clinical judgment and caution should be used regarding time to discontinuation before starting tetrabenazine.

4.8 Undesirable Effects

Side effects include drowsiness, depression (which has on occasion been reported to be associated with suicidal ideation and behaviour) and parkinsonism.

Other potential adverse effects are listed below. Effects are generally reversible once the treatment is stopped.

(...)

System/organ categories	Reactions					
	Very common (>1/10)	Common (<1/10 but \geq 1/100)	Uncommon (<1/100 but >1/1,000)	Rare (<1/1,000 but >1/10,000)	Very rare (<1/10,000)	Unknown
Infections and infestations					Pneumonia	

Blood & lymphatic system disorders					Leukopenia, Neutropenia	
Immune system disorders					Hypersensitivity	
Metabolism and nutrition disorders		Decreased Appetite			Decreased appetite Dehydration	
Psychiatric disorders	Depression Anxiety, Restlessness, Confusion	Agitation; Anxiety; Insomnia; Confusion; Irritability, Obsessive compulsive disorder, Agitation;			Aggression Anger Suicidal ideation, Suicide attempt, Nervousness, Sleep disorder	Disorientation; Nervousness; Restlessness; Sleep disorders.
Nervous system disorders	Drowsiness; Parkinsonism (may include balancing problems); Tremor or Excess salivation. Sedation/ Somnolence/ Drowsiness, Extrapyramidal event, Insomnia, Akathisia	Parkinsonism (may include balancing problems), Gait imbalance/ balance difficulty, Bradykinesia, Dystonia, Lethargy, Dizziness, Dysarthria, Headache			Neuroleptic Malignant Syndrome Ataxia, Tremor, Excess salivation	Ataxia; Akathisia; Dystonia; Memory loss; Dizziness
Eye disorders	Blepharospasm				Oculogyric crisis; Photophobia	
Cardiac disorder					Palpitations	Bradycardia
Vascular disorders					Hypertension	Postural hypotension; Hypertensive crisis.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Upper respiratory tract infection	Pneumonia, Dyspnoea, Bronchitis			Cough, Pneumonia aspiration	

Gastro-intestinal disorders	Nausea	Diarrhoea, Vomiting, Constipation		Dysphagia	Dry mouth	Problems with swallowing; Nausea; Vomiting; Epigastric pain; Diarrhoea; Constipation; Dry mouth.
Heptaobiliary disorders						Increased ALT, Increased AST
Skin & subcutaneous tissue disorders					Hyperhidrosis, Rash Pruritus Urticaria	Transpiration
Renal and urinary disorders		Dysuria			Urinary tract infection	
Reproductive system and breast disorders					Irregular menstrual cycle/amenorrhea/ menstrual disorders	Irregular menstrual cycle
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Ecchymosis			Malaise, Pyrexia, Drug interaction	Fatigue; Weakness; Hypothermia
Investigations					Weight decreased	
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	Laceration, Inflicted injury		Drug administration error	Overdose Fall	

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in patients treated with tetrabenazine. This may occur soon after initiation of therapy, following changes in dosage or after prolonged treatment. The main symptoms are mental changes, rigidity, hyperthermia, autonomic dysfunction and elevated creatinine phosphokinase levels. If NMS is suspected, tetrabenazine should be withdrawn immediately and appropriate supportive therapy instituted (see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

To avoid the risk of a potentially serious interaction resulting in hypertensive crisis, at least 14 days should elapse between the discontinuation of a MAOI and initiation of treatment with tetrabenazine, as well as between the discontinuation of tetrabenazine and the initiation of treatment with a MAOI.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://sideeffects.health.gov.il/>

and emailed to the Registration Holder's Patient Safety Unit at: drugsafety@neopharmgroup.com

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן נעשו בסעיפים הבאים:

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתכשיר אם:

- (...)
- אתה אובדני באופן פעיל (מרגיש שאתה רוצה להתאבד).
- הינך סובל ממחלת כבד חמורה. יש לך בעיות בכבד.
- הינך נוטל תרופה בשם רספרין במהלך שלושת השבועות האחרונים.
- אם הינך סובל מפאזרומציטומה (גידול שפיר בליבה של בלוטת יותרת הכליה)
- אם הינך סובל מגידולים התלויים בפרו-לקטין, כמו בלוטת יותרת המוח או סרטן שד

אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה
לפני הטיפול בקסדזין 25 מ"ג ספר לרופא אם:

- (...)
- אם יש לך בעיות בכליות או בכבד

אם אתה לוקח או לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי מזון, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:

- (...)
- דופמין אגוניסט (תרופה לטיפול בפרקינסון)
- תרופות המשפיעות על המוח ועל מערכת העצבים, כמו האלופרידול, כלורפרומאזין, ותיורידאזין (נקראות תרופות נירולפטיות).
- משככי כאבים חזקים כמו מורפיום וקודאין (אופיואידים).
- תרופות שעוזרות לישון (תרופות שינה).

היריון והנקה ופוריות

(...)
בבדיקות בבעלי חיים נמצא עיכוב בפוריות. ההשפעה על הפוריות בבני אדם לא נבדקה. אם את חוששת, התייעצי עם הרופא.

4. תופעות לוואי

יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון אם תרגיש בתופעות הלוואי הבאות:

(...)
תופעות לוואי נדירות מאוד - (*very rare*) שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10000:

- אם ניסית להתאבד.
- אם פגעת בעצמך בכוונה או שהתחלת לחשוב על פגיעה בעצמך בכוונה.

התייעץ עם רופא בהקדם האפשרי אם תרגיש בתופעות הלוואי הבאות:

(...)
תופעות לוואי שכיחות מאוד - (*very common*) שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה:

- סימפטומים ספציפיים/סימנים של זיהום בדרכי נשימה העליונות: שיעול, כאב גרון, נזלת, גודש באף, כאב ראש, חום שאינו גבוה, לחץ בפנים והתעטשויות.

תופעות לוואי שכיחות - (*common*) תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100:

- (...)
- קשיי דיבור.
- כאב ראש.
- קוצר נשימה.
- סימפטומים ספציפיים/סימנים של דלקת סימפונות: שיעול שמעלה כיח לעתים קרובות, כמו גם קוצר נשימה, צפצופים ולחץ בחזה.
- כאב בעת מתן שתן.

- חבלות, חתכים.
- פציעות שגרמת לעצמך.

תופעות לוואי נדירות מאוד - (very rare) **שמופיעות בפחות ממשמש אחד מתוך 10000:**
(...)

- זיהומים תדירים כמו חום, צמרמורות קשות, כאב גרון, או כיבים בפה.
- קצב לב מהיר או בלתי סדיר (דפיקות לב).
- שיעול.
- דחף למתן שתן עם תחושת צריבה אפשרית (זיהום בדרכי השתן).

תופעות לוואי בתדירות בלתי ידועה:

- האטה בקצב הלב
- איבוד הכרה
- איבוד זיכרון.
- תוצאות לא תקינות בבדיקות כבד, העשויות להעיד על נזק לכבד.

(...)

דיווח תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או באמצעות הקישור הבא:

<https://sideeffects.health.gov.il/>

בנוסף, ניתן לדווח על ידי שליחת דואר אלקטרוני אל יחידת בטיחות המטופל של בעל הרישום, לכתובת: drugsafety@neopharmgroup.com

- העלון לרופא ולצרכן נשלחו למשרד הבריאות לצורך העלאתם למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.
- ניתן לקבל עלונים אלה מודפסים על ידי פניה ישירה לבעל הרישום:
ניאופרם בע"מ, רח' השילוח 6, ת.ד. 7063, פתח תקווה 4917001, טלפון: 03-9373737.

בברכה,
כיאן בסול
רוקחת ממונה
ניאופרם בע"מ