

吉泰藥品股份有限公司 函

地址：台北市敦化南路二段 128 號 15F-6

傳真：(02)2706-7460

承辦人及電話：陳淑婷 (02)2784-5257

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：中華民國 110 年 01 月 05 日

發文字號：吉泰字第 1100105023 號

附件：新核准仿單

XEN

主旨：止蹈錠 25 毫克(Xenazine 25mg)(衛署罕藥輸字第 000026 號)仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司產品止蹈錠 25 毫克(Xenazine 25mg)之仿單經衛福部核准變更，新核准仿單（如附件）。
- 二、仿單第一頁第 6 點副作用新增：體重增加、食慾增加。
- 三、本公司將於 2021 年 1 月起自批號 30987(Exp.2025.09.21)陸續供應新核准之仿單，特此通知。

正本：天主教中華聖母修女會醫療財團法人
副本：

止蹈錠®12.5 毫克 (Xenazine® 12.5mg)

止踣錠 Xenazine® (tetrabenazine)
完整處方資訊

警告：憂鬱與自殺傾向

使用 XENAZINE 之亨丁頓舞蹈症患者，憂鬱與自殺念頭與自殺行為(自殺傾向)危險性增加，欲使用 XENAZINE 患者應盡量控制舞蹈動作之臨床需求及憂鬱與自殺傾向危險性何者為重。以此類治療時一定要密切觀察患者是否有突發憂鬱或憂鬱惡化、自殺傾向或出現不尋常行為。廣告如患者、照顧者與家人此類有憂鬱與自殺傾向危險性，並教導他們若出現這些行為時應立即求治。

適應症與用法
XENAZINE 適應症為治療亨頓舞蹈症之舞蹈症狀。
2. 劑量與給藥方式
2.1 常用劑量調劑
用來治療亨頓舞蹈症(HD)舞蹈症狀的 XENAZINE 長期日劑量依個別病患需求有所不同。剛開始給藥以數星期時間慢慢調整 XENAZINE 劑量，直到確定可以改善舞蹈症狀，副作用也可以忍受為止。服用 XENAZINE 不受食物影響【參考臨床藥理學(12.3)】。

常病患 XENAZINE 每日劑量需求大於 50 毫克時，應先依其 CYP2D6 藥物代謝酵素表現能力來檢測其基因型屬於不良型代謝者(PMs)或廣泛型代謝者(EMs)。XENAZINE 劑量需依照患者為 PMs 或 EMs 來決定[參考醫語與注意事項(5.2,5.4)，特定族群用藥(8.8)以及臨床藥理學(12.3)]。

CYP2D6 不良型代謝者
PMs 患者除了單次最大建議劑量為 25 毫克以及每日最大建議劑量為 50 毫克外，其初劑量和微劑量類似 E Ms 患者[參考警語與注意事項(5.2)、特定族群用藥(8.6)以及臨床藥理學(12.2)]。

2.4 肝功能不全患者
由於肝功能不全患者其 XENAZINE 與血中代謝物暴露量增加的療效與安全性未知，無法調整其 XENAZINE 用量以確保安全使用。因此，肝功能受損患者禁用 XENAZINE[參考禁忌(4)、警語與注意事項(5.16)、特定族群用藥(8.8)以及臨床藥理學(12.3)]。

2.6 恢復用藥
XENAZINE 停藥超過 5 天後，如要恢復用藥應慢慢增加劑量。停藥少於 5 天者，可隨時恢復先前維持劑量不用微調。

● 積極尋求自殺患者以及未接受治療或治療不完全的憂鬱患者禁用 XENAZINE(參考警語與注意事項(5.3))。

警告與注意事項

5.1 臨床症狀惡化與副作用

亨廷頓舞蹈症是一種會惡化的疾病，特別是一段時間後會有情緒變化、

5.2 XENAZINE 用藥劑量

每一位病患服用 XENAZINE 最佳劑量必須經由慢慢調整劑量而得。初次開立 XENAZINE 處方時，必須經過數星期的微調劑量，直到確定達成舞蹈症

3. 憂鬱與自殺傾向危險性

亨汀頓舞蹈症患者憂鬱、自殺念頭或自殺行為(自殺傾向)危險性增加。HD 病患使用 XENAZINE 自殺傾向危險性提高。所有用 XENAZINE 治療的病患必須觀察有無出現憂鬱或憂鬱加重或出現自殺傾向。若副作用未解除或減輕者，可考慮停用 XENAZINE。

主診醫師應特別注意亨汀頓舞蹈症患者不論其憂鬱指數為何，都有比較高的自殺危險性。亨汀頓舞蹈症患者自殺成功的報告比率為 3-13%，而且有超過 5% 患者曾在住院過程中企圖自殺。

報告知患者、照顧者與患者家人 XENAZINE 有出現憂鬱、憂鬱加重與出現自殺傾向的危險性，並指導他們在患者出現相關行為時立即報告主治醫師。

5.5 抗精神病藥物惡性症候群(NMS)之危險性
曾有報告指出 XENAZINE 以及會減少多巴胺傳導的藥物與潛在致死複合症狀有關，此類症狀有時被稱為抗精神病藥物惡性症候群(NMS) [參考警語與注意事項(5.12)和藥物相互作用(7.7)]。NMS 臨床表徵有體溫過高、肌肉僵硬、意識狀態改變以及自律神經不穩定的跡象(脈搏或血壓不規則、心跳過快、

5.6 靜坐不能、躁動不安與激動
一項為期 12 週雙盲安慰劑對照試驗，研究亨汀頓舞蹈症病患，XENAZINE 治療組中有 10 位 (19%) 出現靜坐不能的副作用，安慰劑組則為 0%。一項為期 8 週雙盲活性試驗，XENAZINE 治療組中有 20% 患者出現靜坐不能的副作用。

5.7 巴金森症候群危險性
XENAZINE 會引起巴金森症候群。一項為期 12 週雙盲安慰劑對照試驗，研究亨汀頓舞蹈症病患，XENAZINE 治療組中有 15% 患者出現像是巴金森症候群的症狀。

5.8 吞嚥困難的危險性
吞嚥困難是 HD 的症狀之一，不過，會減少多巴胺類神經傳導的藥物也會造成食道蠕動異常與吞嚥困難。吞嚥困難可能跟吸入性肺炎相關。一項為期 12 週雙盲安慰劑對照試驗，研究亨丁頓舞蹈症病患，XENAZINE 治療組中有 4% 患者出現吞嚥困難，安慰劑組則有 3%，另兩項為期 48 週與 80 週的開

位(26%)因鈣鉀平衡而停止做調增加 XENAZINE 劑量並且/或者調降 XENAZINE 劑量。除了一期病患外,所有調降 XENAZINE 劑量的患者鎮靜作用皆有減輕。另兩項為期 48 週與 80 週的開放性試驗中, XENAZINE 治療組分別有 17%與 57%患者出現鎮靜/嗜睡作用。有些患者在使用比建議劑

5.11 QTc 間隔延長的危險性
XENAZINE 會造成校正過 QT (QTc) 間隔略為增加 (約 8 毫秒)。QT 間隔過長可能造多型性心室心室律不整 (Torsade de pointes-type ventricular tachycardia)

延長時間。高膽固醇血症候群以及有心律不齊之病人，應避免使用 XENAZINE。會延長 QTc 間隔的藥物有時候會增加多型性心室心律不整以及/或猝死，例如在(1)心跳過慢；(2)低血鉀或低血鎂；(3)併用其他會延長 QTc 間隔的藥物；以及(4)先天 QT 間隔過長症候群等狀況下[參考特定族群]

Reserpine 會與 VMAT2 作不可逆的結合，此種作用持續好幾天。醫師應等舜

5.13 低血壓與姿勢性低血壓之危險性
曾有某些健康志願受試者服用單一劑量 XENAZINE 25 或 50 毫克後引發姿勢性低血壓。因此，服用 XENAZINE 時應注意下列事項：

精約三分之一與泌乳素有關係，對於曾察覺有乳癌之病患如欲使用 XENAZINE，泌乳素這個因素非常重要。雖然血中泌乳素濃度提高可能造成無月經、溢乳症、男性女乳症以及勃起障礙，大部分患者血中泌乳素提高有因服用安替荷丁導致，隨服用量增加的血中泌乳素濃度與血中 XENAZINE

生理機轉，最常被接受的機轉假說為，由於過長時間的突觸後多巴胺受體阻斷導致對多巴胺過度敏感。Rerserpine 跟 XENAZINE 都是多巴胺排空劑，這兩者都不曾有報告會在人體上造成明確的遲發性運動困難，不過由於突觸前多巴胺排空作用阻斷了突觸前多巴胺過度敏感，一如 L-DOPA (32,33)

曾有憂鬱或自殺行為病史之病患，或曾罹患會引發憂鬱或自殺傾向之疾病，接受過會引發憂鬱或自殺傾向之治療等病患使用 XENAZINE 可能會增加憂鬱或自殺傾向。罹患憂鬱症但未接受治療或治療不完全之病患以及積極尋求自殺之病患禁用 XENAZINE(參見禁忌)(4)、嚴密注意警覺性(5)以及藥物依賴

肝病患者
肝功能不全者禁用 XENAZINE[參考劑量與投藥方式(2.4)、禁忌(4)、特定族群用藥(8.6)以及臨床藥理學(12.3)]。

- 憂鬱與自殺傾向[參考警語與注意事項(5.3)]。
- 靜坐不能、躁動不安與激動[參考警語與注意事項(5.6)]。
- 巴金森症候群[參考警語與注意事項(5.7)]。

6.2 臨床試驗之經驗

由於臨床試驗常在各種不同條件下進行，一種藥物之臨床試驗中所觀察到的副作用發生率不可直接拿來與另一種藥臨床試驗中所看到的副作用相比較，也不能用兩試驗間臨床試驗經驗上的區別來解釋。

(91%)出現一種以上的副作用。最常見的副作用報告(超過 10%且至少比安慰劑組多 5%以上)為鎮靜/嗜睡(31%比安慰劑組 3%)、疲勞(22%比安慰劑組 13%)、失眠(22%比安慰劑組 0%)、憂鬱(19%比安慰劑組 0%)、靜坐不能(19%比安慰劑組 0%)以及惡心(13%比安慰劑組 7%)。

身體部位	副作用名稱	XENAZINE	安慰劑組
------	-------	----------	------

		組 54 人 人數(%)	30 人 人數(%)
精神問題	鎮靜劑/安眠藥	17(31%)	1(3%)

中樞與周邊神經系統	失眠	12(22%)	-
	憂鬱	10(19%)	-
	焦慮/焦慮加重	8(15%)	1(3%)
	易怒	5(9%)	1(3%)
	食慾減退	2(4%)	-
	強迫症反應	2(4%)	-
胃腸道系統問題	靜坐不能	10(19%)	-
	平躺困難	5(9%)	-
	較金森症候群/動作	5(9%)	-
	頭暈	2(4%)	-
	口齒不清	2(4%)	-
	步履不穩	2(4%)	-
全身性問題	頭痛	2(4%)	1(3%)
	噁心	7(13%)	2(7%)
	嘔吐	3(6%)	1(3%)
	疲累	12(22%)	4(13%)
	跌倒	8(15%)	4(13%)
	撞裂(頭部)	3(6%)	-
呼吸道系統問題	偷吸	3(6%)	-
	上呼吸道感染	6(11%)	2(7%)
	呼吸短促	2(4%)	-
	支氣管炎	2(4%)	-
	排尿困難	2(4%)	-
	泌尿道問題	-	-

34 位國俄分為 XENAZINE 組之病患中, 有 28 位因為一種以上副作用而停止劑量調升或減少試驗藥物劑量。這些副作用包括鎮靜(15)、靜坐不能(7)、帕金森症候群(4)、憂鬱(3)、焦慮(2)、疲累(1)以及腹瀉(1)。有的人出現一種以上的副作用, 括弧內統計數乃依副作用數而非病人數。

錐體外徑症候群之副作用
下表列出各種錐體外徑副作用發生率
表二、一項為期 12 週的雙盲、安慰劑對照的 XENAZINE 臨床試驗中，
XENAZINE 組出現比安慰劑組多的錐體外徑症候群事件列表

事件	出現該事件報告之病患數(%)	
	XENAZINE 54人	安恩劑 30人
靜坐不能 ¹	10(19%)	0
錐體外徑事件 ²	8(15%)	0
任何其他錐體外徑事件	18(33%)	0

² 以行動遲緩、巴金森症候群、錐體外徑疾病、肌張力亢進等更明確術語標示之副作用歸類於此欄中。

6.3 實驗室檢查

XENAZINE 臨床試驗中未出現臨床上有意義改變的實驗室檢驗值報告。在

許多臨床對照試驗顯示 XENAZINE 不影響血壓、脈搏與體重，並非所有

7.1 強效 CYP2D6 抑制劑
體外實驗顯示，XENAZINE 和 R-UTB7 是 CYP2D6 的強效、特異性抑制劑。

離子交換樹脂不活化之 β -D-葡萄糖苷酶 (CP2PD6) 之變異。強效 CP2PD6 抑制劑 (如 paroxetine、fluoxetine、quinidine) 明顯增加這些代謝物之暴露量。已使用 XENAZINE 穩定維持劑量之病患若需加用一強效 CP2PD6 抑制劑 (如 fluoxetine、paroxetine、quinidine) 時, 可能需降低 XENAZINE 劑量。

服用強效 CP2PD6 抑制劑之病患, XENAZINE 每日劑量不可超過 50 毫克/天, 單次劑量不得超過 25 毫克 (參閱劑量與投藥方式 (2.3)、警語與注意事項 (5.3)、特定族群用藥 (8.9) 以及臨床藥學與治療)。

7.2 Reserpine
Reserpine 會與 VMAT2 作不可逆的結合，此種作用持續好幾天。醫師應等舞蹈症再度出現才投與 XENAZINE 以免過量以及中樞神經系統的血清素與正腎上腺素大量排空。XENAZINE 不可與 reserpine 併用，且 reserpine 停藥後至少需等 20 天後才能投與 XENAZINE[參考禁忌(4)、警語與注意事項]

7.3 單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)
正在使用 MAOI 藥物患者禁用 XENAZEN。XENAZEN 不可與 MAOI 藥物併用，也不可與 MAOI 藥物停藥 14 天內投與[參考禁忌(4)、警語與注意事項 (5.12)]以及臨床藥理學(12.3)]。

7.4 酒精
XENAZINE 併用酒類或其他會引起鎮靜的藥物可能有加成作用，而使鎮靜或嗜睡作用惡化[參考警語與注意事項(5.10)]。

XENAZINE 會造成 QTc 間隔略為增加(約 8 毫秒)，因此應避免與其他已知會延長 QTc 的藥物併用，這些藥物包括抗精神病藥物(如 chlorpromazine、thioripridol、thioridazine、ziprasidone)、抗生素(如 moxifloxacin)、第 1A 類(如 quinidine、procainamide)和第 III 類(如 amiodarone、sotalol)抗心律不整藥物或任何已知會延長 QTc 間隔的藥物，有先天 QT 間隔過長症候群以及有心律

不致病患者應避免使用 XENAZINE，會延長 QTc 間隔的藥物有時候會增加發生多型性心室陣不整以及/或猝死之危險性，例如(1)：抗過慢；(2) 低血鉀或低血鎂；(3)併用其他會延長 QTc 間隔的藥物；(4) 先天 QTc 間隔過長症候群等情形下(參閱警語與注意事項(5.11,5.12)、藥物交互作用(7))以及臨床藥學(12.2))。

7.6 併用抗精神藥物
同時併用多巴胺拮抗劑會使 XENAZINE 相關副作用如 QTc 間隔延長、NMS 與維多利亞症候群惡化，這些藥物包括抗精神藥物(如 chlorpromazine、haloperidol、olanzapine、risperidone、thioridazine 與 ziprasidone)(參閱警語與注意事項(5.5,5.10,5.11,5.12))以及藥物交互作用(7.6))。

8 特定族群
8.1 懷孕
懷孕分類 C

以懷孕婦女為對象且對照良好之試驗不夠多。只有在對胎兒遠超過潛在危險時，孕婦才能使用 XENAZINE。
在懷孕大胎兒器官形成時期投與 tetrabenazine 口服劑量最多 30 毫克/公斤/天(或依毫克/公升² 基準換算相當於人類最大建議劑量 100 毫克/天的 3 倍)，對胎兒發育無明顯作用。在懷孕兔子胎兒器官形成時期投與 tetrabenazine 口服劑量最多 60 毫克/公斤/天(或依毫克/公升² 基準換算相當於人類最大建議劑量 12 倍)，對胎兒發育無作用。由於對大鼠或兔子所投與的 tetrabenazine，皆不會產生 9-去甲基-DHTBZ(一種人類主要代謝物)，因此這些實驗不足以說明 tetrabenazine 對人類胎兒發育的潛在作用。
從器官形成到後期胎兒發育時給予大鼠 tetrabenazine 口服劑量為 5.15 以及 30 毫克/公斤/天，觀察到當劑量為 15 和 30 毫克/公斤/天時死胎與產後死亡率增加，所有劑量下都有幼鼠晚熟現象。不影響死胎與產後死亡率的劑量，依毫克/公升² 基準換算相當於人類最大建議劑量 0.5 倍。由於對大鼠所投與的 tetrabenazine，不會產生 9-去甲基-DHTBZ(一種人類主要代謝物)，因此此實驗不足以評估曾於懷孕與授乳期有 tetrabenazine 暴露之婦女，對其後代之潛在影響。

8.2 懷孕與生產
未知 XENAZINE 對人類懷孕與生產有何影響。
8.3 授乳婦
未知 XENAZINE 或其代謝物是否會分泌於人乳中。
由於很多藥物都會分泌於人乳中，XENAZINE 對哺乳中幼兒有潛在的嚴重副作用，應衡量 XENAZINE 對母親的重要性而決定是停藥或停止哺乳。
8.4 小兒用藥
XENAZINE 用於兒童的安全性與效果尚未建立。
8.5 老年用藥
尚未有正式的 XENAZINE 與其主要代謝物使用於老年患者之藥物動力學研究。

8.6 肝病患者用藥
肝病患者服用 XENAZINE(參閱劑量與投藥方式(2.4)、禁忌(4)、警語與注意事項(5.16))以及臨床藥學(12.3))。

8.7 憂鬱與自殺傾向患者用藥
HD 病患用憂鬱、出現自殺傾向或行為(自殺傾向)之危險，而使用 XENAZINE 可能增加憂鬱或自殺傾向。罹患憂鬱症未接受治療或治療不完全之病患以及積極尋求自殺之病患服用 XENAZINE，罹患憂鬱或自殺傾向與疾病，所用藥物會造成憂鬱或自殺傾向或有憂鬱或自殺行為為病史等病患，使用 XENAZINE 可能會增加憂鬱或自殺傾向(參閱禁忌(4))以及警語與注意事項(5.3))。

憂鬱
使用 XENAZINE 會加重悲傷症狀、憂鬱惡化、退縮、失眠、躁動不安、散意(或散漫)、靜坐不能(精神運動性抑制)、焦慮、激動或恐慌等問題。各種 XENAZINE 試驗顯示以 XENAZINE 治療之患者有 35%出現憂鬱或憂鬱加重。

自殺傾向
李汀頓躁症患者自殺成功的報告比率為 3-13%，而且有超過 25%患者在其病程中某些時候曾企圖自殺。

8.8 CYP2D6 不良型或廣泛型代謝者
XENAZINE 每日劑量需超過 50 毫克/天之前，須做 CYP2D6 檢測，依患者對藥物代謝酵素 CYP2D6 的能力表現決定其基因型為 XENAZINE 不良型代謝者(PMs)或廣泛型代謝者(EMs)。XENAZINE 投藥量需依照病患基因型而定。(參閱劑量與投藥方式(2.2)、警語與注意事項(5.2,5.4))以及臨床藥學(12.3))。

不良型代謝者
不良型 CYP2D6 廣泛型代謝者，不良型代謝者的主要代謝物之暴露度較高(α-HTBZ 大約高 3 倍、β-HTBZ 高 9 倍)。因此，XENAZINE 投藥量需依照病患之 CYP2D6 代謝狀態調整，不良型代謝者單次最大劑量不可超過 25 毫克且連續每日劑量最多不可超過 50 毫克/天(參閱劑量與投藥方式(2.2)、警語與注意事項(5.2,5.4))以及臨床藥學(12.3))。

廣泛型或中間型代謝者
廣泛型或中間型代謝者 XENAZINE 可累加劑量至單次最大劑量不可超過 37.5 毫克且最高建議每日劑量為 100 毫克(參閱劑量與投藥方式(2.2)、藥物交互作用(7))以及臨床藥學(12.3))。

8.9 QTc 間隔過長患者用藥
XENAZINE 會造成 QTc 間隔為增加(約 8 毫秒)，因此應避免用於罹患先天 QTc 間隔過長症候群、低血鉀或低血鎂以及心水不整(如心跳過慢)等病史之患者，也要與其他已知會延長 QTc 的藥物併用，這些藥物包括抗精神藥物(如 chlorpromazine、haloperidol、thioridazine、ziprasidone)、抗生素(如 moxifloxacin)、第 1A 類(如 quinidine、procainamide)和第 III 類(如 amiodarone、sotalol)抗心律失常藥物或任何已知會延長 QTc 間隔的藥物(參閱警語與注意事項(5.5,5.11,5.12)、藥物交互作用(7.5,7.6))以及臨床藥學(12.2))。

8.10 腎病用藥
尚無針對腎功能不全患者 XENAZINE 與其主要代謝物之藥物動力學之正式研究報告。

9 藥物用途與依從性
9.1 管制藥物分類
XENAZINE 不屬於管制藥物。
9.2 藥物濫用
各種臨床試驗未發現有濫用行為的傾向，不過，這些觀察並非全面性。在 XENAZINE 上市國家的上市後經驗未出現藥物濫用報告。

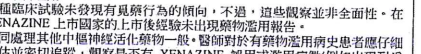
如同預期其他中樞神經活化藥物一般，醫師對於藥物濫用患者應仔細評估並密切追蹤，觀察是否有 XENAZINE 誤用或用藥習慣(如出現耐受性、藥量需求增加、藥癮行為)。

不曾過量患者因為 XENAZINE 突然停用而產生戒斷症狀或停藥戒斷症候群；沒有觀察到原發疾病症狀因而再度出現(參閱劑量與投藥方式(2.5))。

10 過量中毒
10.1 人類使用經驗
因藥品登記需要所作的開放性試驗中曾出現三起過量事件，文獻中有八位 XENAZINE 過量病例報告，這些病例的 XENAZINE 使用量從 100 毫克到 1 公克不等。XENAZINE 過量造成的副作用包括急性肝腎功能不全、oculogyric crisis、噁心與嘔吐、流汗、鎮靜、低血壓、混亂、腹痛、幻覺、泛紅與顫抖。

10.2 過量處理
處理一般中樞神經活化藥物過量的通用也適用於處理 XENAZINE 過量，建議使用一般性支持療法與症狀治療。應監測心跳與生命徵象，處理任何藥物過量問題時應思考是否有服用多種藥物，不論確何種藥物過量，醫師應考慮連結毒物管制中心。

11 性狀
XENAZINE(tetrabenazine)是一種口服使用的單胺排空劑。Tetrabenazine 分子重為 317.43，pKa 值為 6.51。Tetrabenazine 是一種六水合 2-二甲氧基-苯-噁吩衍生物。化學名如下 cis-1,3,4,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-2H-benzo[a]quinolizin-2-one。其實驗式為 C₁₉H₂₇NO₃，結構式如下：



Tetrabenazine 為一種白到微黃色結晶粉末，略溶於水，可溶於乙醇。XENAZINE(tetrabenazine)錠劑含 12.5 毫克或 25 毫克主成分 tetrabenazine。XENAZINE(tetrabenazine)錠劑含主成分 tetrabenazine 以下列賦形劑：乳糖、硬脂酸鎂、玉米粉及滑石粉。劑量為 25 毫克的錠劑含有賦形劑黃色氧化鐵。

25 毫克 XENAZINE 錠劑外觀為暗黃色有刻痕，12.5 毫克 XENAZINE 錠劑外觀則為白色無刻痕。

12 臨床藥學
12.1 作用機轉
XENAZINE(tetrabenazine)明顯的抗舞蹈症作用機轉未明，一般相信此藥能可逆性的排空神經末端單胺類神經遞物質(如多巴胺、血清素、正腎上腺素以及組織胺)有關。Tetrabenazine 可逆性的抑制第二型 A 類血清泡單胺轉運蛋白

(VMAT2) (K_i ≈ 100 nM)，導致突觸囊泡單胺回收減少而耗盡單胺貯存量。Tetrabenazine 在腦髓中主要代謝物 dihydro-tetrabenazine (HTBZ) (為 α-HTBZ 與 β-HTBZ 的混合物)，此混合物也會抑制單體 VMAT2，且體外實驗顯示對 VMAT2 有高度結合性。體外實驗顯示 tetrabenazine 對多巴胺 D2 受體有微弱的結合性(K_i = 2100 nM)。

12.2 藥物效果
QTc 過長作用
一項隨機、雙盲與安慰劑對照交叉試驗，以 moxifloxacin 為正對照，研究 XENAZINE 25 或 50 毫克單次劑量對健康男性與女性 QTc 間隔的影響。結果，XENAZINE 50 毫克劑量平均增加 QTc 約 8 毫秒(90%信賴區間：5.0, 10.4 毫秒)。另外有資料顯示 XENAZINE 單次劑量 50 毫克對健康人的 CYP2D6 抑制作用不會進而增加對 QT 間隔的影響。未曾評估對 XENAZINE 或其代謝物更高暴露的影響(參閱警語與注意事項(5.11,5.12)、藥物交互作用(7.6,7.7))以及特定族群用藥(8.10))。

黑色素結合
Tetrabenazine 以及其代謝物會與有色大分子之含黑色素組織(如眼睛、皮膚與毛髮)結合。口服放射線標記 tetrabenazine 單次劑量 21 天後，仍可在眼睛與毛髮中測到放射線活性(參閱警語與注意事項(5.17))。

12.3 藥物動力學
吸收
Tetrabenazine 口服後，吸收量至少為 75%。單次口服 tetrabenazine 12.5 到 50 毫克後，tetrabenazine 很快被肝臟廣泛代謝為 α-HTBZ 與 β-HTBZ 活性代謝物，因此腦中通常測不到 tetrabenazine。α-HTBZ 與 β-HTBZ 主要由 CYP2D6 作用。有些則經 CYP1A2 作用為次要代謝物。9-去甲基 β-HTBZ 與 β-HTBZ 則代謝為另一個顯著主要代謝物 9-去甲基 β-HTBZ，此代謝物最高血中濃度在投藥後 2 小時到達。

曾有 XENAZINE 單次劑量併用或不併用食物之人體試驗來研究食物對 XENAZINE 生體可用率之影響。結果，食物對 α-HTBZ 或 β-HTBZ 的平均血濃度、最高血中濃度(C_{max})及濃度-時間曲線下面積(AUC)沒有影響。因此，投與 XENAZINE 不需考慮食物因素(參閱劑量與投藥方式(2.7))。

分布
正電子發射型計算機斷層掃描(PET-scan)的人體試驗研究顯示，以 ¹¹C-標記的 tetrabenazine 或 α-HTBZ 靜脈注射後，大腦中很快就有放射活性分布。其中在紋狀體濃度最高，大腦皮質濃度最低。

體外實驗研究濃度從 30 到 200 微克/毫升不等之 tetrabenazine、α-HTBZ 與 β-HTBZ 與人體血漿中蛋白質結合率發現，tetrabenazine 結合率從 82% 到 85%、α-HTBZ 結合率為 60% 到 68%，而 β-HTBZ 結合率則為 59%到 63%。

代謝
人口服 tetrabenazine 後，可測得至少 19 種代謝物。腦髓中主要代謝物有 α-HTBZ、β-HTBZ 與 9-去甲基 β-HTBZ。這些代謝物隨後再被代謝為硫酸鹽或尿苷酸結合物。α-HTBZ 與 β-HTBZ 係由肝臟廣泛代謝而成，此種代謝酶主要為肝臟 CYP2D6。α-HTBZ 係由 CYP4P50 酶系統經 O-去乙酰基而成，主要為 CYP2D6 作用。有些則經 CYP1A2 作用為次要代謝物。9-去甲基 β-HTBZ 與 β-HTBZ 則主要經 CYP2D6 作用形成 9-去甲基 β-HTBZ。

體外實驗顯示 tetrabenazine、α-HTBZ 與 β-HTBZ 對 CYP2D6、CYP1A2、α-CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 有抑制作用。體外實驗顯示不論是 tetrabenazine 或其 α-HTBZ 與 β-HTBZ 代謝物都不會產生臨床上的明顯的 CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 或 CYP2C19 誘導作用。

在具臨床意義濃度的體內試驗中，不論是 tetrabenazine 或其 α-HTBZ 與 β-HTBZ 代謝物都不會 P-糖蛋白的受質或抑制劑。未有體外代謝物評估 9-去甲基 β-HTBZ 代謝物與其他藥物產生交互作用的可能性，未知此代謝物活性與其原型藥之關連性。

排泄
Tetrabenazine 口服後會被肝臟廣泛代謝，這些代謝物主要由腎臟排出。α-HTBZ、β-HTBZ 與 9-去甲基 β-HTBZ 半衰期分別為 7 小時、5 小時與 12 小時。一項大規模健康志願受試者的質量平衡試驗中顯示，大約有 75%劑量尿中排出 7-16%劑量出現在糞便中。未在人尿中發現 tetrabenazine 原型藥。α-HTBZ 或 β-HTBZ 尿排出量不到投與劑量的 10%。尿中出現的代謝物大部份來自腦髓中代謝物，包括 HTBZ 代謝物的硫酸鹽或尿苷酸結合物以及氧化(II)後後產物。

特定族群用藥
兒科患者
未曾針對兒科患者作 XENAZINE 與其主要代謝物藥物動力學的研究(參閱特定族群用藥(8.4))。

老年患者
未曾針對老年患者作 XENAZINE 及其主要代謝物藥物動力學之正式研究(參閱特定族群用藥(8.5))。

性別
α-HTBZ 或 β-HTBZ 的藥物動力學與性別無明顯性別差異。

種族
未曾作 XENAZINE 與其主要代謝物在各個族裔的正式藥物動力學研究，幫助功能不全病患。

肝功能不全病患
XENAZINE 與其主要代謝物在肝功能不全病患的藥物動力學研究，幫助功能不全病患。

肝功能不全患者
一項以 12 位輕至中度慢性肝功能不全病患(Child-Pugh 分級為 5-9)和 12 位年輕、性別相符合的肝功能正常人為對象的肝腎比較性試驗中，XENAZINE 單次投與 25 毫克劑量下的動向，肝功能不全患者 tetrabenazine 血中濃度與 α-HTBZ 濃度差不多或更高，這表示 tetrabenazine 代謝成 α-HTBZ 的程度明顯減少。肝功能不全患者 tetrabenazine 平均最高血中濃度比正常人可測得最高濃度高出 7 到 190 倍。肝功能不全患者 tetrabenazine 排除半衰期大約為 17.5 小時。比起同年齡對照組，肝功能不全患者 α-HTBZ 和 β-HTBZ 達到最高血中濃度時間略為慢一點(1 小時比 1.75 小時)，此外，α-HTBZ 和 β-HTBZ 排除半衰期則比較長，分別為 10 小時和 8 小時。比起同年齡對照組，肝功能不全患者對 α-HTBZ 和 β-HTBZ 的暴露大約為 3-9%。此 tetrabenazine 與其他腦髓中代謝物暴露量增加的安全性與藥效未知，所以無法透過調整肝功能不全患者 tetrabenazine 劑量來確保用藥安全。因此，肝功能不全患者禁用 tetrabenazine (參閱劑量與投藥方式(2.4)、禁忌(4)、警語與注意事項(5.16))以及特定族群用藥(8.6))。

不良型或廣泛型 CYP2D6 代謝者
XENAZINE 每日劑量超過 50 毫克患者，治療前應作藥物代謝酵素 CYP2D6 的基因型檢測(參閱劑量與投藥方式(2.2)、警語與注意事項(5.4))以及特定族群用藥(8.8))。

不良型代謝者
雖然未曾全面性研究 XENAZINE 與其代謝物在 CYP2D6 不良型代謝患者之藥物動力學，不過，很可能其對 α-HTBZ 和 β-HTBZ 的暴露增加程度類似服用 CYP2D6 抑制劑患者(分別為 3 倍與 9 倍)。不良型代謝患者每日劑量不可超過 50 毫克且最大單次劑量為 25 毫克(參閱劑量與投藥方式(2.2)、警語與注意事項(5.3,5.4))以及特定族群用藥(8.8))。

廣泛型或中間型 CYP2D6 代謝者
表現 CYP2D6 酵素患者(廣泛型或中間型代謝者)，其最高推薦日劑量為每日 100 毫克，最大單次推薦劑量為 37.5 毫克(參閱劑量與投藥方式(2.2)、警語與注意事項(5.4))以及特定族群用藥(8.8))。

CYP2D6 抑制劑
體外實驗顯示 α-HTBZ 和 β-HTBZ 是 CYP2D6 的受質。一項以 25 位健康受試者為對象研究 CYP2D6 對 tetrabenazine 及其代謝物抑制作用的試驗中，受試者對每日投與強 CYP2D6 抑制劑 paroxetine 20 毫克 10 天後服用 tetrabenazine 50 毫克單次劑量。服用 tetrabenazine 前投與 paroxetine 者其 β-HTBZ C_{max} 比只服用 tetrabenazine 者約增加 30%與 AUC 增加約 3 倍，其 β-HTBZ C_{max} 與 AUC 則分別增加 2.4 倍和 9 倍。Tetrabenazine 與 paroxetine 併用時，α-HTBZ 和 β-HTBZ 的排除半衰期大約為 14 小時。

強 CYP2D6 抑制劑(如 paroxetine、fluoxetine、quinidine)明顯增加這些代謝物的暴露量。中度或弱 CYP2D6 抑制劑如 duloxetine、terfenadine、amiodarone 或 sotalol 對 XENAZINE 與其代謝物暴露量之影響尚未有研究(參閱劑量與投藥方式(2.3)、警語與注意事項(5.3))、藥物交互作用(7.1))以及特定族群用藥(8.9))。

Digoxin
Digoxin 是 P-糖蛋白的受質。一項對象為健康志願受試者的研究顯示 XENAZINE(每日兩次每次 25 毫克為期 3 天)不影響 digoxin 的生體可用率，這表示在此劑量下，XENAZINE 不影響腸道 P-糖蛋白。體外實驗也不認為 XENAZINE 與其代謝物是 P-糖蛋白抑制劑。

Risperidine
正在服用 risperidine 患者服用 XENAZINE，服用 XENAZINE 前須先停用 risperidine，間隔至少 20 天(參閱禁忌(4)、警語與注意事項(5.12))以及藥物交互作用(7.3))。

單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)
正在服用 MAOI 類藥物患者服用 XENAZINE，XENAZINE 不可與 MAOI 類藥物併用，MAOI 類藥物須先停用至少 14 天後才能使用 XENAZINE(參閱禁忌(4)、警語與注意事項(5.12))以及藥物交互作用(7.4))。

13 非毒性副作用
13.1 致感性、致畸性、生育障礙
致感性
以 tetrabenazine 口服 0, 5, 15 或 30 毫克/公斤/天劑量給予 p53⁺基因轉殖小鼠

26 週後，未發現腫瘤增加情形。與人類服用 XENAZINE 50 毫克劑量比起來，給予小鼠 tetrabenazine 30 毫克/公斤的劑量產生 tetrabenazine 人類的主要代謝物 9-去甲基 β-HTBZ 的濃度約為六分之一。因此，此實驗尚不足以說明 tetrabenazine 對人類是否有潛在致感性。

致突變性
體外細菌回復突變分析顯示，tetrabenazine 與其代謝物 α-HTBZ 和 β-HTBZ 沒有此作用。以中國鼠卵巢細胞所作的體外染色體結構變異分析實驗顯示，在代謝活化情形下，tetrabenazine 具染色體體毒性。以中國鼠卵巢細胞所作的染色體結構變異分析所進行的實驗顯示，不論是替代代謝物 α-HTBZ 和 β-HTBZ 皆具染色體體毒性。以染色體大鼠以及雄小鼠進行體內測試後，結果顯示 tetrabenazine 對大鼠或小鼠沒有作用。對大鼠反應不一。

由於體外實驗所用的生物活性系統是經由大鼠肝細胞 S9 混合物製備，然而對大鼠投與 tetrabenazine 並不會產生人類主要代謝物 9-去甲基 β-HTBZ，因此還無法以這些實驗結果來評估 XENAZINE 對人類的致突變性。此外，由於給予小鼠 tetrabenazine 所產生的這種代謝物濃度非常低，還不足以體內實驗評估 XENAZINE 對人類的致突變性。

生育障礙
雌大鼠交配前開始口服投與 tetrabenazine 5, 15 或 30 毫克/公斤/天，直到整個交配期間懷孕後 7 天，結果顯示當劑量大於 5 毫克/公斤/天時(以毫克/公升² 基準而言)，此劑量小於 MRHD)會造成動情期過遲。

在雄鼠和未接受治療的雌鼠交配與整個交配期間，給予雄鼠 tetrabenazine 口服 5, 15 或 30 毫克(以毫克/公升² 基準而言，就高至 MRHD 的 3 倍)，發現無法以這些實驗結果來評估 XENAZINE 對人類的致突變性。此外，由於給予小鼠 tetrabenazine 所產生的這種代謝物濃度非常低，還不足以體內實驗評估 XENAZINE 對人類的致突變性。

雌大鼠交配前開始口服投與 tetrabenazine 5, 15 或 30 毫克/公斤/天，直到整個交配期間懷孕後 7 天，結果顯示當劑量大於 5 毫克/公斤/天時(以毫克/公升² 基準而言)，此劑量小於 MRHD)會造成動情期過遲。

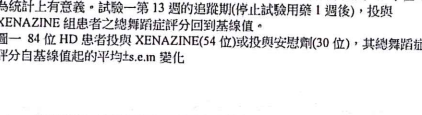
在雄鼠和未接受治療的雌鼠交配與整個交配期間，給予雄鼠 tetrabenazine 口服 5, 15 或 30 毫克(以毫克/公升² 基準而言，就高至 MRHD 的 3 倍)，發現無法以這些實驗結果來評估 XENAZINE 對人類的致突變性。此外，由於給予小鼠 tetrabenazine 所產生的這種代謝物濃度非常低，還不足以體內實驗評估 XENAZINE 對人類的致突變性。

14 臨床試驗
試驗一
XENAZINE 對李汀頓躁症確定有效主要來自一項隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心試驗(試驗一)，此試驗對象為診斷為 HD 之門診病人。由家族史、神經學檢查以及基因檢測來診斷 HD。治療為期 12 週，包括 7 週的劑量微調期，5 週的劑量維持期(每第 1 週的洗滌期)。XENAZINE 開始劑量為每日 12.5 毫克，接著以每週增加 12.5 毫克劑量後慢慢調整到舞蹈症獲得令人滿意的微調期，出現無法忍受的副作用或達到 100 毫克的 2 週的最大劑量為止。

主要療效指標為總舞蹈症評分，這是李汀頓躁症總和評分表(UHDRS-4)中的一個項目。在此評分標準中，舞蹈症評分以身體 7 個不同部位分為 0 到 4 (0 代表沒有舞蹈症)，總評分從 0 到 28 不等。

如圖一所示，藥物組在維持療法時(9 週與 12 週評分平均與基線值相比)總舞蹈症評分減少約 5.0 單位，安慰劑組則減少約 1.5 單位。治療效果達到 3.5 單位時為統計上有意義。第三週第 13 週的追蹤期(停止試驗用藥 1 週後)，投與 XENAZINE 組患者之總舞蹈症評分回到基線值。

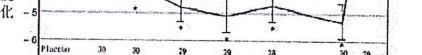
圖一 84 位 HD 患者投與 XENAZINE(54 位)或投與安慰劑(30 位)，其總舞蹈症評分自基線值起的平均±s.e.m. 變化



圖二說明了 XENAZINE 組或安慰劑組達到 X 軸總舞蹈症評分降低程度的患者累積百分比。XENAZINE 組患者曲線(左側改善數目方向)表示這些患者舞蹈症評分改善程度會比較大。比方說安慰劑組有 7%患者獲得 6 點以上改善，相較下 XENAZINE 組患者則有 50%。圖內插入一張表列出從基線到 12 週內達到至少 3.5 單位、6 單位及 3 分患者百分比。

改善數目	安慰劑組	XENAZINE 組
至少 3.5 單位	7%	50%
至少 6 單位	1%	25%
至少 3 分	1%	25%

圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

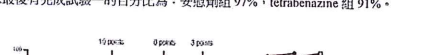


圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

圖二說明了 XENAZINE 組或安慰劑組達到 X 軸總舞蹈症評分降低程度的患者累積百分比。XENAZINE 組患者曲線(左側改善數目方向)表示這些患者舞蹈症評分改善程度會比較大。比方說安慰劑組有 7%患者獲得 6 點以上改善，相較下 XENAZINE 組患者則有 50%。圖內插入一張表列出從基線到 12 週內達到至少 3.5 單位、6 單位及 3 分患者百分比。

改善數目	安慰劑組	XENAZINE 組
至少 3.5 單位	7%	50%
至少 6 單位	1%	25%
至少 3 分	1%	25%

圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

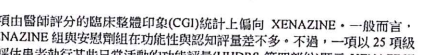


圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

圖二說明了 XENAZINE 組或安慰劑組達到 X 軸總舞蹈症評分降低程度的患者累積百分比。XENAZINE 組患者曲線(左側改善數目方向)表示這些患者舞蹈症評分改善程度會比較大。比方說安慰劑組有 7%患者獲得 6 點以上改善，相較下 XENAZINE 組患者則有 50%。圖內插入一張表列出從基線到 12 週內達到至少 3.5 單位、6 單位及 3 分患者百分比。

改善數目	安慰劑組	XENAZINE 組
至少 3.5 單位	7%	50%
至少 6 單位	1%	25%
至少 3 分	1%	25%

圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

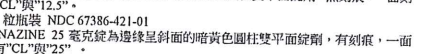


圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

圖二說明了 XENAZINE 組或安慰劑組達到 X 軸總舞蹈症評分降低程度的患者累積百分比。XENAZINE 組患者曲線(左側改善數目方向)表示這些患者舞蹈症評分改善程度會比較大。比方說安慰劑組有 7%患者獲得 6 點以上改善，相較下 XENAZINE 組患者則有 50%。圖內插入一張表列出從基線到 12 週內達到至少 3.5 單位、6 單位及 3 分患者百分比。

改善數目	安慰劑組	XENAZINE 組
至少 3.5 單位	7%	50%
至少 6 單位	1%	25%
至少 3 分	1%	25%

圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。



圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

圖二說明了 XENAZINE 組或安慰劑組達到 X 軸總舞蹈症評分降低程度的患者累積百分比。XENAZINE 組患者曲線(左側改善數目方向)表示這些患者舞蹈症評分改善程度會比較大。比方說安慰劑組有 7%患者獲得 6 點以上改善，相較下 XENAZINE 組患者則有 50%。圖內插入一張表列出從基線到 12 週內達到至少 3.5 單位、6 單位及 3 分患者百分比。

改善數目	安慰劑組	XENAZINE 組
至少 3.5 單位	7%	50%
至少 6 單位	1%	25%
至少 3 分	1%	25%

圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。



圖二 總舞蹈症評分自基線起具有具體變化的累積患者百分比。各組隨機指定病患最後有完成試驗的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenazine 組 91%。

圖二說明了 XENAZINE 組或安慰