

止蹈錠®25 毫克(Xenazine® 25mg)

止蹈錠®12.5 毫克(Xenazine® 12.5mg)

衛署藥字第 000026 號
衛署藥字第 000027 號
本藥須由醫師處方使用

止蹈錠 Xenazine®(tetraabenazine) 完整處方資訊

警告：憂鬱與自殺傾向
使用 XENAZINE 之亨汀頓舞蹈症患者，憂鬱與自殺傾向與自殺行為(自殺傾向)危險性增加。欲使用 XENAZINE 患者須由醫生控制與舞蹈症之臨床需求，並須與醫生密切合作。患者須密切觀察患者是否有憂鬱或憂鬱惡化、自殺傾向或出現不尋常行為。應告知患者，照服者與家人此藥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通知主治醫師。
曾有憂鬱、企圖自殺或有過自殺念頭病史的亨汀頓舞蹈症患者越來越多，此類病患在治療時要特別小心，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服用 XENAZINE[參考禁忌(4)與警語與注意事項(5.3)]。

適應症與用法

XENAZINE 適應症為治療亨汀頓舞蹈症之舞蹈症狀。

2.1 劑量與給藥方式

2.1.1 常用劑量準則

用來治療亨汀頓舞蹈症(HD)舞蹈症狀的 XENAZINE 長期劑量依個別病患需求有所不同。劑量應以數星期時間慢慢調整。XENAZINE 劑量，直到穩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)]。

2.1.2 個別劑量

XENAZINE 劑量應依個人狀況調整。每日最大建議劑量為 50 毫克。初劑量應自每天早上一次、每次 12.5 毫克開始，一週後，劑量應增加為每日 25 毫克，以每日兩次、每次 12.5 毫克方式給予。XENAZINE 應以每週增加劑量 12.5 毫克方式慢慢調整到能減輕舞蹈症狀且副作用又可忍受為止。如劑量需增加到每日 37.5 到 50 毫克，應將日劑量分成三次服用。建議單次劑量最多 25 毫克。如出現靜坐不能(akathisia)、躁動不安、巴金森症候群、憂鬱、失眠、焦慮或鎮靜等副作用，應停止或減少劑量並降低服用劑量。若副作用仍未解除，應考慮停用 XENAZINE 或改用治療劑量的藥物(如：抗憂鬱劑)[參考副作用(6.1)]。當建議劑量為每日 50 毫克以上。

當病患 XENAZINE 每日劑量需求大於 50 毫克時，應先依其 CYP2D6 藥物代謝酶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 劑量應依患者 PMs 或 EMs 來決定[參考警語與注意事項(5.2.3.4)、特定族群用藥(8.8)以及臨床藥理學(12.3)]。

CYP2D6 廣泛型與中間型代謝者
患者基因型經確認為 CYP2D6 廣泛型與中間型代謝者，如每日所需 XENAZINE 劑量超過 50 毫克，應以每週增加劑量 12.5 毫克方式慢慢調整到能減輕舞蹈症狀且副作用又可忍受為止。如劑量需增加到每日 50 毫克以上，應將日劑量分成三次服用。每日最大建議劑量為 100 毫克，單次最大建議劑量為 37.5 毫克。如出現靜坐不能、巴金森症候群、憂鬱、失眠、焦慮或鎮靜等副作用，應停止或減少劑量並降低服用劑量。若副作用仍未解除，應考慮停用 XENAZINE 或改用治療劑量的藥物(如：抗憂鬱劑)[參考警語與注意事項(5.2.3.4)、特定族群用藥(8.8)以及臨床藥理學(12.3)]。

PMs 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，其劑量及劑量應以 EMs 患者[參考警語與注意事項(5.2)、特定族群用藥(8.8)以及臨床藥理學(12.3)]。

2.3 CYP2D6 抑制劑
強 CYP2D6 抑制劑
Quinidine 或抗憂鬱劑(如 fluoxetine, paroxetine)等藥物屬於 CYP2D6 強力抑制劑，會顯著增加 α-HTBZ 與 β-HTBZ 的濃度。因此，XENAZINE 劑量不可超過 50 毫克且單次最大劑量不可超過 25 毫克[參考警語與注意事項(5.3)藥物交互作用(7.1)、特定族群用藥(8.9)以及臨床藥理學(12.3)]。

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，肝功能受損患者應服用 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)]。

2.5 停藥
XENAZINE 可以馬上停藥不用慢慢減量。XENAZINE 最後一次給藥後 12-18 小時內可能突然出現舞蹈症[參考藥物濫用與依賴性(9.2)]。

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，可隨時恢復先前劑量不用微調。

3 劑型與力價
XENAZINE 錠劑力價與包裝如下：
XENAZINE 12.5 毫克錠為邊緣呈斜面的白色圓柱雙平面錠劑，一面刻有“CL”與“12.5”，另一面無刻痕。
XENAZINE 25 毫克錠為邊緣呈斜面的暗藍色圓柱雙平面錠劑，一面刻有“CL”與“25”，另一面有一字刻痕。

4 禁忌
* 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服用 XENAZINE[參考警語與注意事項(5.3)]。
* 肝功能受損者服用 XENAZINE 劑量與投藥方式(2.4)、警語與注意事項(5.16)、特定族群用藥(8.6)以及臨床藥理學(12.3)。
* 正在服用單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)患者服用 XENAZINE，服用 MAOI 時或 MAOI 停用不到 14 天者服用 XENAZINE[參考警語與注意事項(5.12)以及藥物交互作用(7.2,7.3)]。
* 正在服用 reserpine 患者服用 XENAZINE，Reserpine 停藥後至少需要 20 天後才能開始服用 XENAZINE[參考警語與注意事項(5.12)以及藥物交互作用(7.2)]。

5 警語與注意事項
5.1 臨床症狀惡化與副作用
亨汀頓舞蹈症是一種會慢慢惡化的疾病，特點是一段時間後會有情緒變化、認知障礙、舞動症、僵直與功能改變。一項為期 12 週的對照試驗中，顯示 XENAZINE 也會造成情緒低落、認知障礙、僵硬與功能改變。若持續給予治療，這些副作用會一直存在。這是會恢復，但嚴重性仍為未知。適當的使用此藥需要在整個過程中注意潛在疾病的所有面向。主治醫師需定期評估病患繼續服用 XENAZINE 對舞蹈症的治療，與可能的副作用包括憂鬱、認知變化、巴金森症候群、語言障礙、鎮靜、嗜睡、靜坐不能、躁動不安與功能退化以評估病患對 XENAZINE 的反應。藥物引起的副作用與潛在疾病惡化可能難以分辨；減輕劑量或停藥可能幫助臨床區分這兩者。某些病患本身潛在的舞動症可能會隨時間改善，從而減少 XENAZINE 的需求。

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，必須經過過期的劑量調整，直到穩定達到能減輕舞蹈症狀且副作用可以忍受的劑量為止[參考劑量與給藥方式(2.1)]。憂鬱、疲勞、失眠、鎮靜、嗜睡、巴金森症候群以及靜坐不能等副作用可能與劑量相關，調整劑量或給予特定治療可以解除或減輕這些副作用。若副作用未解除或減輕，可考慮停用 XENAZINE。
未經 CYP2D6 基因型檢測不知是否為不良型代謝者的病患不可給與大於 50 毫克的劑量[參考劑量與給藥方式(2.2)、警語與注意事項(5.4)、特定族群用藥(8.8)以及臨床藥理學(12.3)]。

5.3 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 病患服用 XENAZINE 自殺傾向危險性提高。所有服用 XENAZINE 治療的病患皆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，可考慮停用 XENAZINE。
一項為期 12 週雙盲安慰劑對照試驗，研究亨汀頓舞蹈症患者，54 位 XENAZINE 治療組中有 10 位(19%)有憂鬱發作或憂鬱加重的副作用，30 位安慰劑組則無任何一位出現這些副作用。在兩項開放性試驗(一項試驗有 29 位患者服用 XENAZINE 總共 48 星期，另一項試驗有 75 位服用 XENAZINE 總共 8 星期中，憂鬱/憂鬱加重的比率為 35%)。
所有 XENAZINE 的 HD 舞蹈症試驗(187 人)中，有 1 人自殺，1 人企圖自殺，臨床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 25% 患者曾在整個過程中企圖自殺。
應告知患者，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，並指讓他們在患者出現相關行為時立即報告主治醫師。

出現自殺念頭的 HD 病患需要立即評估處理。

5.4 實驗室檢測
開立 XENAZINE 每天劑量大於 50 毫克的處方給患者之前，需先檢測患者藥物代謝酶 CYP2D6 的基因表現型。必須做 CYP2D6 檢測才能知道患者是否屬於 XENAZINE 不良型代謝者(PMs)、廣泛型代謝者(EMs)或中間型代謝者(IMs)。
XENAZINE 不良型代謝者其主要藥物代謝物濃度比廣泛型代謝者高(大約是 α-HTBZ 高出 3 倍以及 β-HTBZ 高出 9 倍)。應依患者 CYP2D6 代謝型來調整用藥劑量。確定為 CYP2D6 不良型代謝者，每日最高建議劑量為 50 毫克，每次最大建議劑量為 25 毫克[參考劑量與給藥方式(2.2)、特定族群用藥(8.8)以及臨床藥理學(12.3)]。

5.5 抗精神病藥物惡性症候群(NMS)
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候群有關。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)和藥物交互作用(7.7)]。NMS 臨床徵象有體溫過高、肌肉僵硬、意識狀態改變以及自律神經不穩定的跡象(脈搏快速或不規則、心跳過快、出汗與心悸不寧)。此外還可能有肌酸磷酸激酶濃度增加、肌球素尿、橫紋肌溶解症以及急性腎衰竭等病徵。NMS 不完全發作時，有些嚴重疾病(如肺炎、全身性感染)以及未治療或治療不完全的體外從疾病可能有類似 NMS 的徵候與症狀。其它從中樞神經系統中毒、中暑、藥物熱以及非發性中樞神經系統病變問題等都是在區別診斷時的重要考慮因素。
NMS 處理應包括(1)停止使用 XENAZINE 以及其他對當時治療非必要的藥物；(2)加強症狀治療以及監測用藥；還有(3)對同時存在的嚴重醫療問題予以有效治療。目前針對針對 NMS 的藥物療法尚無一致的看法。
NMS 曾有復發報告。若病患有 NMS 徵候應考慮與 XENAZINE 應監測是否有復發跡象。

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 80 週開放性試驗，XENAZINE 治療組中有 20% 患者出現靜坐不能的副作用。另一項為期 48 週開放性試驗，則未觀察到靜坐不能。使用 XENAZINE 的病患應監測是否有靜坐不能問題。還有，使用 XENAZINE 的病患也應監測躁動不安與激動的病徵與症狀，因為這些可能是靜坐不能將出現的指標。如患者出現靜坐不能，應減少 XENAZINE 劑量，有些病患甚至需要停藥。

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(動作徐緩、四肢無力與僵硬等)的症狀，安慰劑組則為 0%。另兩項為期 48 週與 80 週的開放性試驗中，XENAZINE 治療組中分別有 10% 與 3% 患者出現像是巴金森症候群的症狀。由於使用 XENAZINE 的病患在疾病進行時可出現的症狀，因此很難區分是藥物引起的副作用或潛在疾病進行的跡象。對某些亨汀頓舞蹈症患者而言，藥物所引發之巴金森症候群比靜坐不能更容易出現功能喪失。如使用 XENAZINE 治療患者如出現巴金森症候群，應考慮減少劑量，有些病患甚至需要停藥。

5.8 吞嚥困難的危險性
吞嚥困難是 HD 的症狀之一，吞嚥會減少多巴胺傳導的藥物也會造成食道蠕動與吞嚥困難。吞嚥困難可能與吸入性肺炎相關。一項為期 12 週雙盲安慰劑對照試驗，研究亨汀頓舞蹈症病患，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 週的開放性試驗中，以 XENAZINE 治療的病患中分別有 10% 與 8% 患者出現吞嚥困難。有些吞嚥困難患者有吸入性肺炎。未知這些副作用是否與治療有關。

5.9 鎮靜與嗜睡的危險性
造成 XENAZINE 劑量限制最常見的副作用是鎮靜。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，54 位 XENAZINE 治療組病患中有 17 位(31%)出現鎮靜嗜睡的症狀，安慰劑組則有 1 位(3%)。54 位患者中有 15 位(28%)因為鎮靜而停止或減少劑量。XENAZINE 劑量並且(或者為降低 XENAZINE 劑量，除了一位病患外，所有調降 XENAZINE 劑量的患者皆無副作用或有減輕。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。有些患者若使用比建議劑量更低的劑量時仍出現鎮靜作用。為了患者本身以及其他人的安全着想，在達到 XENAZINE 維持劑量且清楚了解 XENAZINE 對患者的影響前，不可以從事需要心智覺醒的活動，例如開車或操作有危險性的機器。

5.10 與酒精的交互作用
應告知病患同時服用酒類或其他會造成鎮靜的藥物可能有加成作用使鎮靜或嗜睡作用惡化[參考警語與注意事項(5.9)以及藥物交互作用(7.5)]。

5.11 QTc 間隔延長的危險性
XENAZINE 會造成校正 QTc 間隔略為增加(約 8 毫秒)，QT 間隔過長可能導致多型性室性心室律不整(Torsade de pointes-type ventricular tachycardia)的出現，QT 間隔延長危險性越高[參考臨床藥理學(12.2)]。XENAZINE 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, haloperidol, 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[參考藥物交互作用(7.5,7.6)以及特定族群用藥(8.10)]。
有先天 QT 間隔延長症候群以及有心律不整病史患者應避免使用 XENAZINE。會延長 QTc 間隔的藥物有時會增加多型性室性心室律不整以及/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 間隔延長症候群等狀況下[參考特定族群用藥(8.10)]。

5.12 併用抗精神病藥物、Reserpine 以及 MAOIs
抗精神病藥
XENAZINE 研發期間的臨床試驗排除了正在使用抗精神病藥物(如 chlorpromazine, haloperidol, olanzapine, risperidone, thioridazine 與 ziprasidone)的病患。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 與體外從疾病等[參考警語與注意事項(5.5,5.11)、藥物交互作用(7.5,7.6)以及特定族群用藥(8.10)]。

Reserpine
Reserpine 會與 VMAT2 作不可逆的結合，此種作用持續好幾天。醫師應等藥效再度出現才與 XENAZINE 以免過量以及中樞神經系統的血清素與兒茶酚胺大量排空。XENAZINE 不可與 reserpine 併用，且 reserpine 停藥後至少需要 20 天後才能服用 XENAZINE[參考禁忌(4)與藥物交互作用(7.2)]。

單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)
正在使用 MAOI 藥物患者服用 XENAZINE，XENAZINE 不可與 MAOI 藥物併用，也不可在 MAOI 藥物停藥 14 天內服用[參考禁忌(4)與藥物交互作用(7.3)]。

5.13 低血壓與姿勢性低血壓之危險性
曾有患者服藥後出現姿勢性低血壓。XENAZINE 25 或 50 毫克後引發姿勢性低血壓。一位患者，另一位姿勢性低血壓患者證實為姿勢性低血壓。一項為期 12 週的對照試驗中，XENAZINE 治療組患者有 4% 出現姿勢性低血壓(即無病人出現頭暈)；不過，出現這些症狀時患者沒有量血壓。容易出現低血壓患者應考慮服用 XENAZINE 時應密切注意生命徵象(vital signs)。

5.14 高泌乳素血症之危險性
XENAZINE 會提高人體血中泌乳素濃度。健康志願受試者服用 XENAZINE 25 毫克後，血中最高泌乳素濃度增加 4 到 5 倍。體外組織培養實驗顯示人類泌乳素約三分之一與泌乳素有關係，對於曾經有乳癌之病患如何服用 XENAZINE，泌乳素濃度因素非常重要。雖然血中泌乳素濃度提高可能導致無月經、溢乳症、男性女性乳症以及勃起障礙。大部分患者血中泌乳素濃度有向臨床意義還不清楚。隨時間而增加的血中泌乳素濃度(雖然在 XENAZINE 研發過程中未評估此點)與動情素濃度降低有關。雖然泌乳素濃度提高可能導致乳房腫脹，但長期而增加的血中泌乳素濃度(雖然在 XENAZINE 研發過程中未評估此點)與動情素濃度降低有關。如臨床上有高泌乳素血症症狀，應作相關檢驗並考慮停用 XENAZINE。

5.15 遲發性運動障礙(TD)之危險性
以抗精神病藥物治療之病患可能出現不可逆的不自主運動困難症候群。一項由面部運動(Corofacial dyskinesia)的動物模型實驗中，證實急性投與單胺拮抗劑 reserpine 會造成大鼠自發性運動。雖然尚未完全了解遲發性運動障礙的發生機轉，最常被提出的機轉假說為：由於過長時間的突觸多巴胺受體阻斷導致多巴胺過度釋放。Reserpine 與 XENAZINE 都是多巴胺拮抗劑。這兩者都不曾有報告會在人體上造成明確的遲發性運動障礙。不過由於突觸多巴胺拮抗作用理論上會導致多巴胺過度釋放，加上已知 reserpine 會造成阻斷抗精神病藥物相聯的體外從疾病(如巴金森症候群與靜坐不能)，醫師應注意出現遲發性運動障礙之可能危險性。以 XENAZINE 治療的病患若出現 TD 的病徵與症狀，應考慮停藥。

5.16 伴有其他疾病的患者
XENAZINE 用於伴有其他全身性疾病的患者之臨床試驗不多。

憂鬱與自殺傾向
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服用 XENAZINE 可能會增加憂鬱或自殺傾向。應告知患者應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[參考禁忌(4)、警語與注意事項(5.3)]以及特定族群用藥(8.6)以及臨床藥理學(12.3)]。

肝病患者
肝功能不全者服用 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)]。

心臟病患者
未有具心組試驗或不穩定心臟病近期病史患者之 XENAZINE 研究資料。上市前臨床試驗排除了具此類診斷之病患。

5.17 與含黑色素組織之結合作用
由於 XENAZINE 或其代謝物會與含黑色素組織結合，使用一段時間後可能會蓄積於此類組織中。因此，長期使用 XENAZINE 後造成此類組織蓄積之可能性增加。用狗所作之排除毒性試驗並未作眼睛的眼科或顯微鏡檢查。於人類所作的眼科測定不足以排除蓄積於 XENAZINE 後可能造成的傷害。XENAZINE 與含黑色素組織結合之臨床相關性未知。雖然未特別建議作定期眼科檢查，眼科醫師應注意 XENAZINE 長期使用對眼科的影響[參考臨床藥理學(12.2)]。

6 副作用
下列危險性在仿單其他章節有更詳細的討論

● 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)]。
● 鎮靜與嗜睡[參考警語與注意事項(5.9)]。
● 吞嚥困難[參考警語與注意事項(5.8)]。
● 體重增加
● 食慾增加

6.1 臨床對照試驗中常見之副作用
表一列出 XENAZINE 組超過 10% 病患最常見且發生率至少比安慰劑多 5% 以上之副作用有鎮靜/嗜睡(31%)、疲勞(22%)、失眠(22%)、憂鬱(19%)、靜坐不能(19%)以及噁心(13%)。

6.2 臨床試驗之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臨床試驗中所看到的副作用相比較，也不能反映出臨床實踐經驗上的副作用發生率。

在 XENAZINE 開發期間，曾給予 773 位不同的人士或病患使用 XENAZINE，每個人 XENAZINE 暴露期間與條件各有不同，包括針對健康受試者(259 位)或以病患為對象的公開標名(529 位)試驗或雙盲試驗(84 位)之單次劑量或多劑量臨床藥理研究。

一項對患有 HD 病患，為期 12 週的安慰劑對照臨床試驗中，XENAZINE 組副作用比安慰劑組來得常見。試驗期間 54 位 XENAZINE 組患者有 49 位(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%)以及噁心(13%比安慰劑組 7%)。

發生率 ≥ 4% 病患之副作用
表一列出試驗期間 XENAZINE 組 ≥ 4% 病患最常見且發生率比安慰劑組多的副作用以字母數目。並以 XENAZINE 組較低而低的副作用發生率以及由上而下之身體部位來列表。

表一。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副作用列表。

身體部位	副作用名稱	XENAZINE 組 54 人 人數(%)	安慰劑組 30 人 人數(%)
精神問題	鎮靜/嗜睡	17(31%)	1(3%)
	失眠	12(22%)	-
	憂鬱	10(19%)	-
	焦慮/焦慮加重	8(15%)	1(3%)
	疲勞	5(9%)	1(3%)
	食慾減退	2(4%)	-
	強迫症反應	2(4%)	-
中樞與周邊神經系統	靜坐不能	10(19%)	-
	手舞足蹈	5(9%)	-
	多巴胺受體阻斷/動作	5(9%)	-
	便秘	2(4%)	-
	口澀	2(4%)	-
	口渴	2(4%)	-
	步調不穩	2(4%)	-
胃腸道系統	噁心	2(4%)	1(3%)
	嘔吐	3(6%)	1(3%)
	全身性問題		
疲勞	12(22%)	4(13%)	
跌倒	8(15%)	4(13%)	
崩裂(頭部)	3(6%)	-	
癩疹	3(6%)	-	
呼吸系統	上呼吸道感染	6(11%)	2(7%)
	呼吸短促	2(4%)	-
泌尿道問題	支氣管炎	2(4%)	-
	排尿困難	2(4%)	-

54 位隨機分為 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)、巴金森症候群(4)、憂鬱(3)、焦慮(2)、疲勞(1)以及腹瀉(1)。有的人出現一種以上的副作用，括弧內數字乃依副作用數而非病人數。

體外從疾病候群之副作用
下列列出各種體外從副作用發生率
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體外從疾病候群事件列表

事件	出現該事件報告之病患數(%)	
	XENAZINE 54 人	安慰劑 30 人
靜坐不能 ¹	10(19%)	0
體外從事件 ²	8(15%)	0
任何其他體外從事件	18(33%)	0

¹ 以靜坐不能、運動亢進、躁動不安等更明確術語標示的副作用歸類於此欄中。
² 以行動遲緩、巴金森症候群、體外從疾病、肌張力亢進等更明確術語標示之副作用歸類於此欄中。
患者可能出現一種以上事件。

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。在一些臨床對照試驗中，XENAZINE 與安慰劑相比較下，XENAZINE 會造成丙胺酸胺轉胺酶(ALT)與天門冬胺胺轉胺酶(AST)這兩種檢驗值稍微增加。

6.4 生命徵象
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 XENAZINE 臨床試驗都有監測姿勢性低血壓之血壓值。

7 藥物交互作用
7.1 強效 CYP2D6 抑制劑
體外實驗顯示 α-HTBZ 和 β-HTBZ 是 CYP2D6 的底質。強效 CYP2D6 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再用一種強效 CYP2D6 抑制劑(如 fluoxetine, paroxetine, quinidine)時，可能需降低 XENAZINE 劑量。服用強效 CYP2D6 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[參考劑量與投藥方式(2.3)、警語與注意事項(5.3)、特定族群用藥(8.9)以及臨床藥理學(12.3)]。

7.2 Reserpine
Reserpine 會與 VMAT2 作不可逆的結合，此種作用持續好幾天。醫師應等藥效再度出現才與 XENAZINE 以免過量以及中樞神經系統的血清素與兒茶酚胺大量排空。XENAZINE 不可與 reserpine 併用，且 reserpine 停藥後至少需要 20 天後才能服用 XENAZINE[參考禁忌(4)、警語與注意事項(5.12)以及臨床藥理學(12.3)]。

7.3 單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)
正在使用 MAOI 藥物患者服用 XENAZINE，XENAZINE 不可與 MAOI 藥物併用，也不可在 MAOI 藥物停藥 14 天內服用[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，而使鎮靜作用惡化[參考警語與注意事項(5.10)]。

7.5 會延長 QTc 間隔之藥物
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, haloperidol, 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 間隔延長症候群以及有心律

于輕病者應避免使用 XENAZINE。會延長 QTc 間隔的藥物有時會增加發生多型性心室性不整及/或猝死的危險性，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；(4) 先天 QT 間隔延長候群等情形下[參閱警語與注意事項(5.11.5.12)、藥物交互作用(7.7)以及臨床藥理學(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 或體外低血鉀等惡化。這些藥物包括抗精神藥物(如 chlorpromazine, haloperidol, olanzapine, risperidone, flunitrazepam 及 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 特定族群用藥

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。只有在對胎兒益處超過潛在危險性時，孕婦才能使用 XENAZINE。

在懷孕大鼠胎兒器官形成時期投與 tetrabenzazine 口服劑量最多 30 毫克/公斤/天(或依體重毫克/公尺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。在懷孕兔子宮胎兒器官形成時期投與 tetrabenzazine 口服劑量最多 60 毫克/公斤/天(或依體重毫克/公尺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。由於對大鼠或兔子宮所投與的 tetrabenzazine，皆不會產生 9-去甲基-β-DHTBZ(一種人類主要代謝物)，因此這些實驗不足以說明 tetrabenzazine 對人類胎兒發育的潛在作用。從器官形成到接胎階段持續給予雌大鼠 tetrabenzazine 劑量為 5.15 以及 30 毫克/公斤/天，觀察到劑量為 15 和 30 毫克/公斤/天時死胎與產後子代死亡情形增加，所有劑量下都有幼鼠死胎現象，不影響死胎與產後死亡率的劑量，依體重毫克/公尺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 tetrabenzazine，不會產生 9-去甲基-β-DHTBZ(一種人類主要代謝物)，因此此實驗不足以評估曾於懷孕或產後期間有 tetrabenzazine 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
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，且 XENAZINE 對哺乳中幼兒有潛在的嚴重副作用，應儘量 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
尚未有正式內 XENAZINE 與其代謝物用於老年患者之藥物動力學研究。

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

8.7 憂鬱與自殺傾向患者用藥
HD 患者有憂鬱、出現自殺念頭或行為(自殺傾向)之危險，而使用 XENAZINE 更提高了這些危險性。罹患憂鬱症未接受治療或治療不完全之患者以及積極尋求自殺之患者服用 XENAZINE，罹患憂鬱症或自殺傾向而服用，所併發之憂鬱或自殺傾向或有憂鬱或自殺行為為病史者服用，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)]。

8.8 自殺傾向
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 25% 患者在其病程中某些時候曾企圖自殺。

8.9 CYP2D6 不良型或廣泛型代謝者
XENAZINE 每日劑量需超過 50 毫克/天之劑量，須做 CYP2D6 檢測，以依患者對藥物代謝酶 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 投與劑量需依患者基因型而定 [參閱劑量與投藥方式(2.2)、警語與注意事項(5.2.5.4)以及臨床藥理學(12.3)]。

不良型代謝者
比過 CYP2D6 廣泛型代謝者，不良型代謝者的主要代謝物之暴露濃度較高(α-HTBZ 大約高 3 倍，β-HTBZ 高 9 倍)。因此，XENAZINE 投與劑量需依患者之 CYP2D6 代謝狀態調整，不良型代謝者單次最大劑量不可超過 25 毫克且建議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)以及臨床藥理學(12.3)]。

廣泛型/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(7.1)以及臨床藥理學(12.3)]。

8.10 QTc 間隔過長患者用藥
XENAZINE 會造成 QTc 間隔略為增加(約 8 毫秒)，因此應避免用於有臨床先兆 QT 間隔過長候群、低血鉀或低血鎂以及心跳不整(如心跳過慢)等病史之患者，也不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)、抗血清素(如 moxifloxacin) 第 1A 類(如 quinidine, procainamide) 和第三類(如 amiodarone, sotalol) 抗心律不整藥物或任何已知會延長 QTc 間隔的藥物[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)以及臨床藥理學(12.2)]。

8.11 腎病患者用藥
尚無針對腎功能不全患者 XENAZINE 與其代謝物之藥物動力學的正式研究報告。

9 藥物濫用與依賴性

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藥物的傾向，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。

如同處理其他中樞神經活藥物一般，醫師對於有藥物濫用病史患者應仔細評估並密切追蹤。觀察是否有 XENAZINE 濫用或濫用藥物(例如出現耐受性、藥量需求增加、果藥行為)。

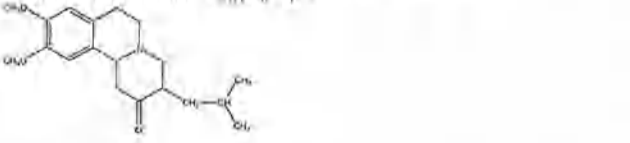
不曾有過患者因為 XENAZINE 突然停用而產生戒斷症狀或停藥戒斷症；不過有觀察到原發疾病症狀因而再度出現[參閱劑量與投藥方式(2.5)]。

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 過量劑量報告。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肌無力不全，oculogyric crisis、噁心嘔吐、流汗、鎮靜、低血壓、混亂、腹瀉、幼穢、泛紅潮熱。

10.2 過量處理
處理一般中樞神經活藥物過量的應期亦適用於處理 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。不論回到何種藥物過量，醫師皆應考慮聯絡藥物管制中心。

11 性狀
XENAZINE(tetrabenzazine)是一種口服使用的單胺拮抗劑。Tetrabenzazine 分子重量為 317.43，pKa 值為 6.51。Tetrabenzazine 是一種六水合-二甲氧基-萘啶衍生物，化學名如下 cis rac -1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-2H-benzo[a]quinoliniz-2-one。其結構式為 C19H27NO3，結構式如下：



Tetrabenzazine 為一種白到微黃色結晶粉末，略溶於水，可溶於乙醇。XENAZINE(tetrabenzazine)錠劑含 12.5 毫克或 25 毫克主成分 tetrabenzazine。XENAZINE(tetrabenzazine)錠劑含主成分 tetrabenzazine 與下列賦形劑：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藍色氧化鐵。25 毫克 XENAZINE 錠劑外圍為暗藍色有刻痕，12.5 毫克 XENAZINE 錠劑外觀則為白色無刻痕。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉
XENAZINE(tetrabenzazine)明確的抗舞蹈症作用機轉未明，一般相信此藥能可逆性的拮抗神經末梢單胺類神經傳導物質(如多巴胺、血清素、正腎上腺素以及組織胺)有關。Tetrabenzazine 可逆性的抑制第二型人頭囊泡單胺轉運蛋白

(VMAT2) (Ki = 100 nM) 導致突觸囊泡單胺回收減少而耗盡單胺貯存量。Tetrabenzazine 在循環中主要代謝物 dihydrotetrabenzazine (HTBZ) 為 α-HTBZ 與 β-HTBZ 的混合物，此混合物也會抑制人頭 VMAT2，且體外實驗顯示對 VMAT2 有高度結合能力。體外實驗顯示 tetrabenzazine 對多巴胺 D2 受體有微弱的結合能力(Ki = 2100 nM)。

12.2 藥物藥效
QTc 延長作用
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女性 QT 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)]。

黑色素結合能力
Tetrabenzazine 及其代謝物會與有色大鼠之黑色素組織(如眼睛、皮膚與毛髮)結合。口服放射線標記 tetrabenzazine 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
Tetrabenzazine 口服後，吸收量至少有 75%。單次口服 tetrabenzazine 12.5 到 50 毫克後，tetrabenzazine 很快被肝臟代謝成 α-HTBZ 與 β-HTBZ 活性代謝物，因此循環中通常測不到 tetrabenzazine。α-HTBZ 與 β-HTBZ 主要由 CYP2D6 代謝。投藥後 1 到 1½ 小時內，α-HTBZ 與 β-HTBZ 達到最高血中濃度(Cmax)。α-HTBZ 接著會代謝為次要代謝物 9-去甲基-α-HTBZ。β-HTBZ 則代謝為另一個循環中主要代謝物 9-去甲基-β-HTBZ，此代謝物於血中濃度約在投藥後 2 小時達到。

食物影響
曾以 XENAZINE 單次劑量併用或不併用食物的人體試驗來研究食物對 XENAZINE 生物可用性的影響。結果，食物對 α-HTBZ 或 β-HTBZ 的平均血漿濃度，最高血中濃度(Cmax)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
標記的 tetrabenzazine 或 α-HTBZ 靜脈注射後，大腸中很快就有放射線活性分佈，其中在空狀結腸度最高，大腸皮質結腸度最低。體外實驗研究濃度從 50 到 200 微克/毫升不等的 tetrabenzazine、α-HTBZ 與 β-HTBZ 與人體血漿中蛋白質結合率發現，tetrabenzazine 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%。

人體口服 tetrabenzazine 後，可測得至少 19 種代謝物。循環中主要代謝物有 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[被結合物]。α-HTBZ 與 β-HTBZ 是由羧基羧酸原質代謝而成，此種原質主要存在於肝臟。α-HTBZ 是由 CYP450 酵素系統經過 O-去烷基而成，主要被 CYP2D6 作用，有些則被 CYP1A2 作用為次要代謝物 9-去甲基-α-HTBZ。β-HTBZ 則主要被 CYP2D6 作用形成 9-去甲基-β-HTBZ。

體外實驗顯示 tetrabenzazine、α-HTBZ 與 β-HTBZ 對 CYP2D6、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 或 CYP3A 無臨床上有明顯的抑制作用。體外實驗顯示不論是 tetrabenzazine 或其 α-HTBZ 與 β-HTBZ 代謝物都不會產生臨床上有明顯的 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 tetrabenzazine 或其 α-HTBZ 與 β-HTBZ 代謝物都不會是 P-糖蛋白的受質或抑制劑。未有體外代謝實驗評估 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質藥之關連性。

排泄
Tetrabenzazine 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。一項六位健康志願者試驗中顯示，大約有 75% 劑量由尿中排出，7-16% 劑量出現在糞便中。未在人尿中發現 tetrabenzazine 原質。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循環中代謝物，包括 HTBZ 代謝物的硫酸鹽或尿苷結合物以及氧化代謝產物。

特定族群用藥

兒科患者
未曾針對兒科患者作 XENAZINE 與其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 與其代謝物藥物動力學的正式研究[參閱特定族群用藥(8.5)]。

性別
α-HTBZ 或 β-HTBZ 的藥物動力學資料無明顯性別差異。

種族
未曾作 XENAZINE 與其代謝物在各種族間的正式藥物動力學研究。

腎功能不全患者
未曾作 XENAZINE 與其代謝物在腎功能不全患者的藥物動力學研究。

肝功能不全患者
一項以 12 位輕微至中度慢性肝功能不全患者(Child-Pugh 評分為 5-9) 和 12 位年輕、性別相符合的肝功能正常人為對象的研究比較 tetrabenzazine 單次投與 25 毫克劑量下的動力學。肝功能不全患者 tetrabenzazine 血中濃度與 α-HTBZ 濃度差不多或更高，這表示 tetrabenzazine 代謝成 α-HTBZ 的程度明顯減少。肝功能不全患者 tetrabenzazine 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 tetrabenzazine 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 的暴露大約多 30-39%。此 tetrabenzazine 與其他兩種中代謝物藥量增加的安全性與療效未知，所以無法透過調整肝功能不全患者 tetrabenzazine 劑量來確保用藥安全。因此，肝功能不全患者服用 tetrabenzazine [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酶 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 的暴露增加程度與服用 CYP2D6 強力抑制劑(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)]。

藥物交互作用

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 tetrabenzazine 及其代謝物抑制作用的試驗中，受試者在每日投與強 CYP2D6 抑制劑 paroxetine 20 毫克 10 天後服用 tetrabenzazine 50 毫克單次劑量。服用 tetrabenzazine 前投與 paroxetine 者其 α-HTBZ Cmax 比只服用 tetrabenzazine 者約增加 30% 而 AUC 增加約 3 倍，其 β-HTBZ 之 Cmax 與 AUC 則分別增加 2.4 倍與 9 倍。Tetrabenzazine 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, terbinafine, amiodarone 或 zentralin 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 的生物可用率，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。

Reserpine
正在服用 reserpine 患者服用 XENAZINE。服用 XENAZINE 前須先停用 reserpine，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 非臨床毒性

13.1 致毒性、致畸性、生育障礙
致毒性
以 tetrabenzazine 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。與人服用 XENAZINE 50 毫克劑量比起來，給予小鼠 tetrabenzazine 30 毫克/公斤的劑量產生 tetrabenzazine 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 tetrabenzazine 對人類是否有潛在致毒性。

致突變性
體外細菌回突變分析顯示，tetrabenzazine 與其代謝物 α-HTBZ 和 β-HTBZ 沒有此作用。以中國倉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，tetrabenzazine 具染色體傷害性。以中國倉鼠肺細胞所作的染色體結構變異分析體外實驗顯示，不論是是否代謝活化，α-HTBZ 和 β-HTBZ 皆具染色體傷害性。以雄或雌大鼠以及雌小鼠進行體內微核試驗，結果顯示 tetrabenzazine 對雄大鼠或小鼠沒有作用，對雌大鼠反應不一。

由於體外實驗所用的生物活化系統是經由大鼠肝細胞 S9 混合物製備，然而對大鼠投與 tetrabenzazine 並不會產生人類主要代謝物 9-去甲基-β-HTBZ，因此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 tetrabenzazine 所產生的這種代謝物濃度非常低，還不足以說明實驗評估 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 tetrabenzazine 5, 15 或 30 毫克/公斤/天，直到整個交配期間與懷孕後 7 天，結果顯示常劑量大於 5 毫克/公斤/天(以毫克/公尺² 基準而言，此劑量小於 MRHD)會造成動情週期延遲。

在雄鼠和未接受治療的雌鼠交配前與整個交配期間，給予雄鼠 tetrabenzazine 口服 5, 15 或 30 毫克(以毫克/公尺² 基準而言，最高至 MRHD 的 3 倍)，發現 tetrabenzazine 對交配與生育力指數或精子相關參數(活動力、數目、密度)沒有作用。由於投與 tetrabenzazine 的大鼠不會產生 tetrabenzazine 人類的主要代謝物 9-去甲基-β-HTBZ，這些實驗尚不足以說明 XENAZINE 對人類生育力之潛在傷害。

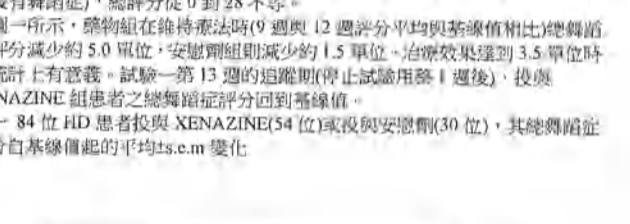
14 臨床試驗

試驗一
XENAZINE 對亨汀頓舞蹈症確切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 週的劑量維持期接著是 1 週的洗除期。XENAZINE 開始劑量為每日 12.5 毫克，接著以每週增加 12.5 毫克劑量慢慢調整到劑量達到令人滿意的控制、出現副作用或已達到 100 毫克/天的最大劑量為止。

主要療效指標為總舞蹈症評分，這是亨汀頓舞蹈症總和評分表(UNITDRS)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 週評分平均與藥物組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。試驗一第 13 週的追蹤期(停止試驗前 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起的平均±s.e.m 變化



圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。

圖二 總舞蹈症評分自基線起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一的百分比為：安慰劑組 97%，tetrabenzazine 組 91%。