

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dystardis 25 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg tetrabenatsiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 64,05 mg laktoosimonohydraattia, joka vastaa 60,8 mg:aa laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen, pyöreä 7,0 x 2,8 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Dystardis on tarkoitettu Huntingtonin tautiin (koreaan) liittyvien hyperkineettisten häiriöiden hoitoon.

Dystardis on tarkoitettu myös sellaisen keskivaikean tai vaikean tardiivin dyskinesian hoitoon, joka on invalidisoiva ja/tai aiheuttaa sosiaalista häpeää, mikäli

- sairaus jatkua antipsykoottisen hoidon lopettamisesta huolimatta
- antipsykoottisen lääkityksen lopettaminen ei ole realistinen vaihtoehto
- sairaus jatkua antipsykoottisen lääkityksen annoksen pienentämisestä huolimatta tai
- sairaus jatkua epätyypilliseen antipsykoottiseen lääkitykseen vaihtamisesta huolimatta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit otetaan suun kautta. Hyperkineettisten häiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin on valvottava hoitoa.

#### Annostus

##### *Aikuiset*

##### **Huntingtonin tauti**

Annostus ja antotapa määräytyvät potilaskohtaisesti, joten ohjeet ovat vain viitteellisiä.

Suosittelava aloitusannos on 12,5 mg 1–3 kertaa vuorokaudessa. Vuorokausiannosta voidaan nostaa 12,5 mg kerrallaan kolmen tai neljän päivän välein, kunnes saavutetaan paras mahdollinen vaikutus tai kunnes potilaalla ilmenee intoleranssista johtuvia vaikutuksia (sedaatio, parkinsonismi, masennus).

Vuorokauden enimmäisannos on 200 mg/vrk.

Jos enimmäisannosta käytettäessä potilaan tila ei kohene seitsemässä vuorokaudessa, lääkevalmisteesta ei todennäköisesti ole hyötyä potilaalle annostusta nostamalla eikä hoidon kestoa pidentämällä.

### ***Tardiivi dyskinesia***

Suosittelava aloitusannos on 12,5 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan myöhemmin muuttaa vasteesta riippuen. Lääkitys on keskeytettävä, jos potilaalle ei ole hoidosta selvää hyötyä tai potilas ei siedä haittavaikutuksia.

### ***Iäkkäät potilaat***

Iäkkäistä potilaista ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, mutta tetrabenatsiinia on annettu iäkkäille potilaille normaaliannoksena ilman näkyvää haitallista vaikutusta. Parkinsonin tautia muistuttavat haittavaikutukset ovat varsin yleisiä iäkkäillä potilailla, ja ne voivat olla annosta rajoittavia.

### ***Pediatriset potilaat***

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Lasten hoitoa lääkevalmisteella ei suositella.

### ***Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat***

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, aloitusannoksen puolittaminen ja annoksen suurentaminen tavallista hitaammin on suositeltavaa. Käyttöä vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu. Siksi erityinen varovaisuus on tarpeen tällaisten potilaiden hoidossa (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

### ***Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat***

Potilaista, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, ei ole tehty tutkimuksia. Tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tetrabenatsiini voi estää reserpiinin toimintaa. Siksi näitä lääkeaineita ei saa ottaa samanaikaisesti.
- Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) käyttö.
- Hypokineettis-rigidi taudinkuva (parkinsonismi).
- Hoitamaton tai huonossa hoitotasapainossa oleva masennus. Itsemurhaa yrittävät potilaat.
- Imetys.
- Feokromosytooma.
- Prolaktiinista riippuvaiset kasvaimet, kuten aivolisäkkeen kasvain ja rintasyöpä.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tetrabenatsiiniannosta on muutettava kullekin potilaalle sopivimman annoskoon määrittämiseksi.

**In vitro- ja in vivo -tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiinin metaboliitit  $\alpha$ -HTBZ ja  $\beta$ -HTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi potilaan CYP2D6-metabolointitilastus ja samanaikaiset lääkitykset voimakkailla CYP2D6:n estäjillä voivat vaikuttaa annosvaatimukseen (ks. kohta 4.5).**

Hoidon alussa tetrabenatsiiniannosta nostetaan hitaasti useiden viikkojen ajan, jotta löydetään annos, joka vähentää koreaa ja jota potilas sietää hyvin. Jos haittavaikutus ei häviä tai vähene, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

Kun vakaa annos on saavutettu, hoitoa on arvioitava säännöllisesti potilaan perussairauden **ja samanaikaisten lääkitysten (ks. kohta 4.5) mukaan.**

Tetrabenatsiini aiheuttaa monoamiinien vajausta keskushermostossa, mikä voi aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita ja teoriassa tardiivista dyskinesiaa.

#### Parkinsonismi

Tetrabenatsiini voi aiheuttaa parkinsonismia ja pahentaa jo olemassa olevia Parkinsonin taudin oireita. Tässä tapauksessa annosta on vähennettävä ja tetrabenatsiinihoidon lopettamista on harkittava, jos haittavaikutus ei häviä.

#### Sedaatio ja uneliaisuus

Sedaatio on tetrabenatsiinin yleisin annosta rajoittava haittavaikutus. Potilasta on neuvottava olemaan varovainen, kun hän suorittaa valppautta vaativia tehtäviä kuten moottoriajoneuvon kuljetus tai vaarallisten koneiden käyttö. Varovaisuutta on noudatettava, kunnes tetrabenatsiinin ylläpitoannos on saavutettu ja potilas tietää, miten lääke vaikuttaa häneen.

#### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää on kuvattu ilmenneen tetrabenatsiinihoidon aikana sekä sen jälkeen, kun hoito on äkillisesti keskeytetty.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on tetrabenatsiinihoidon harvinainen komplikaatio. Se ilmenee useimmiten hoidon alkuvaiheessa, annoksen muuttamisen tai pitkittyneen hoidon jälkeen. Sen pääoireita ovat mielentilan muutokset, jäykkyys, kuume, autonomisen hermoston toimintahäiriöt (hikoilu ja verenpaineen heilahtelut) ja kreatiiniкинаasipitoisuuden nousu. Jos epäillään pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää, tetrabenatsiinihoito on keskeytettävä heti ja soveltuva hoito on aloitettava.

#### QTc-ajan piteneminen

**Tetrabenatsiini pidentää hie man (enintään 8 millisekuntia) korjattua QT-aikaa.**

**Tetrabenatsiinia on käytettävä varoen yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, sekä potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä ja joilla on ollut sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.5).**

#### Masennus/itsemurhakäyttäytyminen

Tetrabenatsiini voi aiheuttaa masennusta tai pahentaa olemassa olevaa masennusta. Lääkevalmistetta käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä. On oltava erityisen varovainen hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut masennusta tai aikaisempia itsemurhayrityksiä tai -ajatuksia (ks. myös kohta 4.3). Potilaita on seurattava tarkoin näiden haittavaikutusten ilmenemisen varalta, ja potilaille sekä heidän hoitajilleen on kerrottava riskeistä ja neuvottava heitä ilmoittamaan heti lääkärille kaikista mahdollisista huolenaiheista.

Jos masennusta tai itsemurha-ajatuksia ilmenee, niitä voidaan hallita pienentämällä tetrabenatsiiniannosta ja/tai aloittamalla masennuslääkitys. Jos masennus tai itsemurha-ajatukset ovat syviä tai jatkuvia, on harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista ja masennuslääkityksen aloittamista.

Tetrabenatsiinin käyttöön liittyy vihan ja aggressiivisen käyttäytymisen ilmenemis- tai pahenemisriski potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai muita psyykkisiä sairauksia.

MAO:n estäjät ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3), ja niiden käyttö on lopetettava 14 vuorokautta ennen tetrabenatsiinihoidon aloittamista.

#### Akatisia, levottomuus ja kiihtyneisyys

Tetrabenatsiinia käyttäviä potilaita on seurattava paitsi ekstrapyramidaalioireiden ja akatisian, myös levottomuuden ja kiihtyneisyyden oireiden varalta, koska nämä voivat viitata akatisian kehittymiseen. Jos potilaalla ilmenee akatisia, tetrabenatsiiniannosta on pienennettävä. Joissakin tapauksissa hoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

#### Ortostaattinen hypotensio

Terapeuttisina annoksina käytetty tetrabenatsiini voi aiheuttaa posturaalista hypotensiota. Tämä on otettava huomioon sellaisten potilaiden osalta, jotka voivat olla alttiita hypotensiolle tai sen vaikutuksille. Hypotensiolle alttiiden potilaiden osalta on harkittava vitaalimerkkien seuranta potilaan seisoessa.

#### Hyperprolaktinemia

Tetrabenatsiini nostaa ihmisen seerumin prolaktiinipitoisuutta. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin tetrabenatsiinia 25 mg, prolaktiinin huippupitoisuus plasmassa suureni 4–5-kertaiseksi.

Kudosviljelykokeiden mukaan noin kolmasosa ihmisen rintasyöivistä on prolaktinista riippuvaisia *in vitro*. Tällä tekijällä voi olla merkitystä harkittaessa tetrabenatsiinihoitoa potilaalle, jolla on aiemmin todettu rintasyöpä. Vaikka seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousu voi aiheuttaa kuukautisten puuttumista, maitovuotoa, gynekomastiaa ja impotenssia, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousun kliinistä merkitystä useimmille potilaille ei tiedetä.

Seerumin prolaktiinipitoisuuden pitkäaikainen suureneminen (vaikkakaan sitä ei arvioitu tetrabenatsiinin kehitysohjelman aikana) on yhdistetty matalaan estrogeenitasoon ja suurentuneeseen osteoporoosiriskiin. Jos kliinisesti epäillään symptomaattista hyperprolaktinemiaa, on otettava asianmukaiset laboratorikokeet ja harkittava tetrabenatsiinihoidon lopettamista.

#### Sitoutuminen melaniinia sisältäviin kudoksiin

Tetrabenatsiini tai sen metaboliitit sitoutuvat melaniinia sisältäviin kudoksiin, joten kumuloituminen näihin kudoksiin ajan mittaan on mahdollista. Tästä syystä tetrabenatsiinin pitkäaikainen käyttö saattaa mahdollisesti aiheuttaa toksisuutta näissä kudoksissa. Melaniinia sisältäviin kudoksiin sitoutumisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Vaikka säännöllisestä silmälääkärin seurannasta ei ole annettu erityisiä suosituksia, lääkkeen määrääjien on tiedostettava silmään kohdistuvien vaikutusten mahdollisuus pitkäaikaisen altistuksen seurauksena.

#### Maksan vajaatoiminta

Dystardis-valmisteen käytössä maksan vajaatoimintapotilaille on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

#### Lääkkeiden ja sairauksien yhteisvaikutukset, laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Pediatriset potilaat

Tetrabenatsiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tetrabenatsiinia ei saa käyttää samanaikaisesti reserpiinin tai MAO:n estäjien kanssa.

Levodopan käytössä on noudatettava varovaisuutta Dystardis-hoidon yhteydessä.

Additiivisten sedatiivisten vaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon käytettäessä tetrabenatsiinia samanaikaisesti keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (kuten alkoholi, antipsykoottiset lääkkeet, unilääkkeet ja opioidit).

Tetrabenatsiinin ja antipsykoottisten lääkkeiden (kuten haloperidoli, klooripromatsiini, metoklopramidi) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa merkittävää dopamiinivajetta, ja potilaita on seurattava kliinisesti parkinsonismin kehittymisen varalta. Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää on havaittu esiintyneen yksittäisissä tapauksissa.

Tetrabenatsiinin ja verenpainetta alentavien lääkkeiden sekä beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi suurentaa ortostaattisen hypotension riskiä.

Tetrabenatsiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty *in vivo* eikä kaikkia aineenvaihduntaan osallistuvia entsyymejä tunneta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiini saattaa olla CYP2D6:n estäjä ja lisätä CYP2D6:n kautta metabolisoituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa.

*In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että tetrabenatsiinin metaboliitit  $\alpha$ -HTBZ ja  $\beta$ -HTBZ ovat CYP2D6:n substraatteja. CYP2D6:n estäjät (kuten fluoksetiini, paroksetiini, terbinafiini, moklobemidi ja kinidiini) saattavat nostaa aktiivisten metaboliittien  $\alpha$ -HTB:n ja  $\beta$ -HTBZ:n pitoisuutta plasmassa, joten näiden aineiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Tetrabenatsiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos tetrabenatsiinia käytetään yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, mukaan lukien psykoosilääkkeet (esim. klooripromatsiini ja tioridatsiini), antibiootit (esim. gatifloksasiini ja moksifloksasiini) sekä luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi, amiodaroni ja sotaloli).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Vaikutuksia raskauteen, sikiön ja alkion kehitykseen, synnytykseen tai synnytyksen jälkeiseen kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa riittävästi tietoja tetrabenatsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Tetrabenatsiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos mitään muuta hoitoa ei ole käytettävissä.

##### Imetys

Tetrabenatsiini on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on lopetettava, jos tetrabenatsiinihoito on tarpeen.

##### Hedelmällisyys

Tetrabenatsiinin eläinkokeissa ei havaittu merkkejä tiineyteen tai sikiökautiseen eloonjäämiseen kohdistuvista vaikutuksista. Naaraiden kierron pituus kasvoi, ja hedelmällisyyden viivästyminen huomattiin (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaalle pitää kertoa, että tetrabenatsiini voi aiheuttaa uneliaisuutta ja vaikuttaa siten kykyyn suoriutua erityistä taitoa vaativista tehtävistä (kyky ajaa autoa ja käyttää koneita jne.). Vaikutuksen voimakkuus voi vaihdella annoksen ja yksilöllisen alttiuden mukaan.

#### 4.8 Haittavaikutukset

**Seuraavat haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan:**

**Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )**

**Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )**

**Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )**

**Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )**

**Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )**

##### Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleiset: masennus

Yleiset: ahdistus, unettomuus, sekavuus

### Hermosto

Hyvin yleiset: uneliaisuus (suurten annosten yhteydessä), Parkinsonin taudin kaltaiset oireet (suurten annosten yhteydessä)

Melko harvinaiset: tajunnan tason muutokset

Harvinaiset: pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (ks. kohta 4.4)

### Verisuonisto

Yleiset: hypotensio

### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: nielemishäiriö, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: vaikeat ekstrapyramidaalioireet, kuten lihasjäykkyys ja autonomisen hermoston toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset: luustolihasvauriot

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: alilämpö

Saatavissa oleva tieto ei riitä seuraavien haittavaikutusten yleisyyden arviointiin:

Psyykkiset häiriöt: ajan ja paikan tajun hämärtyminen, hermostuneisuus

Hermosto: ataksia, akatisia, dystonia, heitehuimaus, muistinmenetykset

Verisuonisto: bradykardia, keskiylävatsakipu, suun kuivuminen, ortostaattinen hypotensio

Sukupuolielimet ja rinnat: epäsäännöllinen kuukautiskierto

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Tetrabenatsiinin yliannostuksen merkkejä ja oireita voivat olla akuutti dystonia, okulogyrynen kriisi, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, sekavuus, aistiharhat, uneliaisuus, hikoilu, hypotensio, alilämpö, punoitus ja vapina. Hoito on oireenmukaista.

Hoidon pitää koostua yleisistä toiminnoista, joita käytetään minkä tahansa keskushermostoa lamaavan aineen yliannostuksen hoidossa. Yleisiä tukevia ja oireenmukaisia toimia suositellaan. Sydämen rytmiä ja vitaalimerkkejä pitää seurata. Yliannostuksen hoidossa on aina otettava huomioon, että potilas on saattanut ottaa useita lääkkeitä samanaikaisesti. Lääkärin on harkittava ottamista yhteystta myrkytystietokeskukseen minkä tahansa yliannostuksen hoitamisen yhteydessä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX06

Tetrabenatsiini on bentsyylikinolitsiinin synteettinen johdos, joka aiheuttaa dopamiinin ja muiden monoamiinien vajausta keskushermostossa.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tetrabenatsiini häiritsee biogeenisten amiinien, kuten serotoniinin ja noradrenaliinin, aineenvaihduntaa. Tämä vaikutus rajoittuu aivoihin. Oletuksena on, että tetrabenatsiinin kliiniset vaikutukset aivoissa perustuvat tähän amiineihin kohdistuvaan vaikutukseen.

Tetrabenatsiini estää monoamiinien takaisinottoa keskushermoston presynaptisten neuronien hermopäätteisiin. Tämä aiheuttaa monoamiinien, kuten dopamiinin, vajausta. Dopamiinivaje aiheuttaa hypokinesiaa, mikä lievittää korean vaikeusastetta.

Tetrabenatsiini estää monoamiinien takaisinottoa synaptisiin hermopäätteisiin sitoutumalla palautuvasti ja lyhytaikaisesti vesikulaarisiin monoamiinien kuljettajaproteiineihin (VMAT). VMAT2 kuljettaa monoamiineja etenkin perifeerisissä ja sentraalisissa hermosoluissa, kun taas VMAT1 säätelee kuljetusta perifeerisiin kromaffiinkudoksiin. Tetrabenatsiinilla on suurempi affiniteetti VMAT2:een kuin VMAT1:een. Siksi tetrabenatsiinilla on lyhyt, lähes olematon perifeerinen vaikutus.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen/jakautuminen

Tetrabenatsiini imeytyy nopeasti ja kokonaan suun kautta ottamisen jälkeen. Ruoan nauttiminen ei vaikuta sen imeytymiseen.

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että tetrabenatsiinin kerta-annos imeytyy suurimmaksi osaksi ( $\geq 75\%$ ) maha-suolikanavasta.

Tetrabenatsiinin pitoisuudet plasmassa vähenevät nopeasti, ja puoliintumisaika on 1,9 tuntia.

### Biotransformaatio

Tetrabenatsiinin biologinen hyötyosuus on pieni ja vaihteleva (4,9–6 %). Vaikuttaa siltä, että tetrabenatsiini metaboloituu pääasiassa ensikierron aineenvaihdunnassa. Tärkeimmät aineenvaihduntatuotteet, alfa-dihydrotetrabenatsiini ( $\alpha$ -HTBZ) ja beeta-dihydrotetrabenatsiini ( $\beta$ -HTBZ), muodostuvat reduktion kautta.

Ensisijaiset metaboliitit  $\alpha$ -HTBZ ja  $\beta$ -HTBZ metaboloituvat pääasiassa sytokromi P450 2D6 -maksaaentsyymin välityksellä. CYP2D6:n estäjät saattavat nostaa näiden metaboliittien pitoisuutta plasmassa.

### Eliminaatio

Tetrabenatsiini eliminoituu pääasiassa metaboloituna muodossa virtsaan (vain 2,1 % tetrabenatsiinista erittyy muuttumattomana virtsaan).

### Lineaarisuus

Kun potilaille oli annettu 12,5–50 mg:n kerta-annos tetrabenatsiinia, maksimipitoisuus plasmassa ja AUC-arvo (käyrän alle jäävä pinta-ala) suurenivat suhteessa annokseen, mikä viittaa lineaariseen kinetiikkaan.

## Erityispotilasryhmät

### Maksan vajaatoiminta

Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta lisää altistusta tetrabenatsiinille ja hydroksitetrabenatsiinille ja pitkittää niiden puoliintumisaikaa (tiedot koskevat neljää potilasta, joilla

Child-Pughin pisteet 5–6, ja yhtä potilasta, jolla Child-Pughin pisteet 9). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa ei ole tutkittu.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevilla tutkimuksilla suun kautta annetun tetrabenatsiinin havaitut vaikutukset liittyivät monoamiinien sentraalisten varastojen tyhjenemiseen. Yleisiä oireita olivat vähentynyt aktiivisuus, letargia, karsastus ja silmien sulkeutuminen. Havaitut vaikutukset, kuten sedaatio, olivat pääasiassa farmakologisia, ja niitä pidettiin annosta rajoittavina.

Tetrabenatsiinin genotoksisuutta on tutkittu useissa konventionaalisissa tutkimuksissa. Kiinanhamsterin munasarjasoluissa ei esiintynyt pistemutaatioita *in vitro*. Kromosomipoikkeavuuksia oli, mutta ainoastaan sytotoksisilla pitoisuuksilla. Tetrabenatsiini ei ollut genotoksinen *in vivo* -kromosomipoikkeavuustestissä. Karsinogeenisuustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä rotilla selvittävässä tutkimuksessa, jossa käytettiin kliinisessä käytössä havaittuja altistuksia pienempää systeemistä altistusta, ei havaittu merkkejä tiineyteen tai sikiökautiseen eloonjäämiseen kohdistuvista vaikutuksista. Naarasrottien kiimakierto piteni ja hedelmällisyys viivästyi. Tetrabenatsiini ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen.

Tetrabenatsiini ei ollut embryotoksinen eikä teratogeeninen kaneilla. Havaittu systeeminen altistus oli kuitenkin pienempi kuin kliinisessä käytössä havaittu altistus. Mahdollisia embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia ei ole myöskään tutkittu rotilla riittävästi. Rottien syntymää edeltävässä ja syntymänjälkeisessä tutkimuksessa havaittiin vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä, jonka syytä ei tunneta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Laktoosimonohydraatti  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Magnesiumstearaatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Säilytä alle 25°C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost



Valkoinen, pyöreä, suurtiheuspolyetyleni (HDPE)-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen, sinetöity polypropyleeni (PP)-kierrekorkki. Korkkiin on kiinnitetty kuivausainetta. Dystardis-valmistetta on saatavilla 42 ja 112 tabletin kokoisissa pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstrasse 91/II f  
1160 Wien  
Itävalta

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32985

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.09.2016

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.02.2018