

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dystardis, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 25 mg tetrabenazyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 64,05 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 60,8 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Żółta, okrągła, 7,0 x 2,8 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Dystardis jest wskazany do stosowania w hiperkinetycznych zaburzeniach motorycznych w płasawicy Huntingtona.

Produkt Dystardis jest ponadto wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub) skrępowanie w towarzystwie, jeżeli:

- choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź
- choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki doustne. Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hiperkinetycznych.

Dawkowanie

Dorośli

Płasawica Huntingtona

Dawkowanie i sposób podawania są indywidualne dla każdego pacjenta i dlatego też przedstawiono tu jedynie wskazówki.

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz do trzech razy na dobę. Dawka może być zwiększana co każde trzy lub cztery dni o 12,5 mg do zaobserwowania optymalnego działania lub do wystąpienia objawów nietolerancji (sedacja, parkinsonizm, depresja).

Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg.

Jeśli po upływie 7 dni przy stosowaniu maksymalnej dawki produktu Dystardis nie nastąpiła poprawa, uzyskanie korzyści z leczenia u danego pacjenta po zwiększeniu dawki lub wydłużeniu czasu trwania terapii jest mało prawdopodobne.

Dyskineza późna

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg na dobę, następnie należy ją zwiększać na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. W razie braku ewidentnych korzyści dla pacjenta lub nietolerowania działań niepożądanych lek należy odstawić.

Osoby w podeszłym wieku

Dotychczas nie przeprowadzono konkretnych badań w grupie osób w podeszłym wieku, ale tetrabenazynę podawano pacjentom w podeszłym wieku w dawce standardowej bez widocznych działań niepożądanych. Działania niepożądane podobne do objawów choroby Parkinsona występują u tych pacjentów dość często i mogą ograniczać wielkość dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dystardis u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest połowa dawki początkowej i wolniejsze zwiększanie dawki. Nie przeprowadzono badań w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono dotychczas badań w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się ostrożność w leczeniu tych pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Tetrabenazyna może hamować działanie rezerpiny. Dlatego też substancje te nie powinny być przyjmowane jednocześnie.
- Stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy.
- Zespół hipokinezy i sztywności ruchowej (parkinsonizm).
- Nieleczona lub nieprawidłowo leczona depresja. Pacjenci z myślami i tendencjami samobójczymi.
- Karmienie piersią.
- Guz chromochłonny.
- Guzy zależne od prolaktyny, na przykład guzy przysadki mózgowej lub rak piersi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dawkę tetrabenazyny należy dostosowywać, aby ustalić optymalną dawkę, najwłaściwszą dla danego pacjenta.

Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, iż metabolity tetrabenazyny, α -HTBZ i β -HTBZ, są substratami enzymu CYP2D6 (patrz punkt 5.2). A zatem na dawkowanie wpływ mogą mieć aktywność CYP2D6 pacjenta oraz przyjmowane jednocześnie leki, które są silnymi inhibitorami CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie tetrabenazyną dawkę należy powoli dostosowywać w ciągu kilku pierwszych tygodni, aby umożliwić określenie dawki, która zmniejsza nasilenie płasawicy, a jednocześnie jest dobrze tolerowana. Jeśli objawy niepożądane nie ustępują, bądź ich nasilenie nie zmniejsza się, należy rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Po określeniu stabilnej dawki sposób leczenia należy okresowo weryfikować w kontekście choroby podstawowej **oraz leków przyjmowanych jednocześnie przez pacjenta (patrz punkt 4.5).**

Tetrabenazyna powoduje zmniejszenie stężenia monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym, co u ludzi może powodować objawy pozapiramidowe i teoretycznie dyskinezy późne.

Parkinsonizm

Tetrabenazyna może wywoływać objawy parkinsonizmu lub powodować zaostrzenie objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę, a jeśli objawy nie ustępują, rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Sedacja i senność

Sedacja jest najczęstszym działaniem niepożądanym tetrabenazyny ograniczającym wielkość dawki. Dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność do momentu ustalenia dawki podtrzymującej tetrabenazyny i wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy, zanim podejmą się zadań wymagających czujności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługa niebezpiecznych maszyn.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Opisywano złośliwy zespół neuroleptyczny podczas stosowania tetrabenazyny i po nagłym przerwaniu jej przyjmowania.

Złośliwy zespół neuroleptyczny stanowi rzadkie powikłanie leczenia tetrabenazyną. Złośliwy zespół neuroleptyczny występuje najczęściej na początku leczenia, w odpowiedzi na zmiany dawki albo po długotrwałej terapii. Głównymi objawami tego stanu są zaburzenia psychiczne, sztywność, hipertermia, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego (nadmierne pocenie się i wahania ciśnienia krwi) oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku podejrzenia wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego należy natychmiast przerwać stosowanie tetrabenazyny i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Wydłużenie skorygowanego odstępu QTc

Tetrabenazyna powoduje nieznaczne wydłużenie (do 8 ms) skorygowanego odstępu QT.

Tetrabenazynę należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają QTc, a także u pacjentów z zespołami wrodzonego wydłużonego odstępu QT oraz zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie (patrz punkt 4.5).

Depresja/skłonności samobójcze

Tetrabenazyna może wywoływać lub nasilać objawy depresji. Opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. Należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu pacjentów z depresją bądź próbą samobójczą w wywiadzie, a także pacjentów z myślami samobójczymi (patrz punkt 4.3). Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych. Ponadto należy poinformować pacjentów oraz ich opiekunów o istniejącym ryzyku i pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niepokojących objawów lekarzowi prowadzącemu.

W przypadku wystąpienia depresji lub myśli samobójczych postępowanie może obejmować zmniejszenie dawki tetrabenazyny i (lub) rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym.

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej depresji bądź myśli samobójczych należy rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny i rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym.

Przyjmowanie tetrabenazyny przez pacjentów z depresją lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub nasilenia napadów gniewu i zachowań agresywnych.

Stosowanie inhibitorów MAO jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3); należy przerwać ich stosowanie na 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tetrabenazyną.

Akatzja, niepokój i pobudzenie

Pacjentów przyjmujących tetrabenazynę należy monitorować pod kątem obecności objawów pozapiramidowych i akatzji, a także przedmiotowych i podmiotowych objawów niepokoju i pobudzenia, które mogą być wskaźnikami rozwoju akatzji. W przypadku wystąpienia akatzji należy zmniejszyć dawkę tetrabenazyny. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie leczenia.

Hipotensja ortostatyczna

Tetrabenazyna w dawkach terapeutycznych może wywoływać hipotensję ortostatyczną. Należy to wziąć pod uwagę, stosując tetrabenazynę u pacjentów, którzy mogą być podatni na hipotensję lub jej skutki. U pacjentów podatnych na hipotensję należy rozważyć monitorowanie parametrów życiowych przy przyjmowaniu pozycji stojącej.

Hiperprolaktynemia

Tetrabenazyna powoduje wzrost stężenia prolaktyny w surowicy krwi u ludzi. Po podaniu dawki 25 mg zdrowym ochotnikom maksymalne stężenie prolaktyny w osoczu wzrastało cztero- lub pięciokrotnie. Doświadczenia na hodowlach tkankowych wskazują, iż około jedna trzecia przypadków raka piersi u ludzi to guzy prolaktynozależne *in vitro*, co stanowi czynnik potencjalnie istotny w przypadku rozważania leczenia tetrabenazyną u pacjentek z rakiem piersi w wywiadzie. Mimo, że zwiększenie stężenia prolaktyny może powodować brak miesiączki, mlekotok, ginekomastię i impotencję, znaczenie kliniczne zwiększonego stężenia prolaktyny w surowicy u większości pacjentów jest nieznane.

Przewlekłe zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (choć nieoceniane w programie opracowywania tetrabenazyny) wiąże się z małym stężeniem estrogenu oraz zwiększonym ryzykiem osteoporozy. W przypadku klinicznego podejrzenia hiperprolaktynemii objawowej należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne i rozważyć przerwanie stosowania tetrabenazyny.

Wiązanie z tkankami zawierającymi melaninę

Z uwagi na wiązanie do tkanek zawierających melaninę tetrabenazyna lub jej metabolity mogą z czasem nagromadzić się w tkankach. Zwiększa to możliwość toksycznego wpływu tetrabenazyny na tkanki podczas długotrwałego stosowania. Znaczenie kliniczne wiązania tetrabenazyny do tkanek zawierających melaninę jest nieznane.

Pomimo braku konkretnych zaleceń dotyczących okresowych badań okulistycznych, należy mieć świadomość możliwości wpływu tetrabenazyny na narząd wzroku w przypadku długotrwałej ekspozycji.

Niewydolność wątroby

Produkt Dystardis należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Interakcje lek-choroba, nietolerancja laktozy

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami wrodzonymi związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tetrabenazyny u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcja z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tetrabenazyny nie należy stosować jednocześnie z rezerpiną i inhibitorami MAO.

Podczas stosowania produktu Dystardis należy zachować ostrożność w podawaniu lewodopy.

W przypadku jednoczesnego stosowania tetrabenazyny z substancjami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy (w tym alkoholem, neuroleptykami, lekami nasennymi i opioidami) należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia addycyjnego efektu sedatywnego.

W przypadku jednoczesnego stosowania tetrabenazyny z lekami o działaniu neuroleptycznym (np. haloperydolem, chlorpromazyną, metoklopramidem itp.) istnieje możliwość znacznego zmniejszenia stężenia dopaminy. W związku z tym pacjentów tych należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów parkinsonizmu. W pojedynczych przypadkach obserwowano złośliwy zespół neuroleptyczny.

Jednoczesne stosowanie tetrabenazyny z lekami przeciwnadciśnieniowymi i beta-adrenolitykami może zwiększać ryzyko hipotensji ortostatycznej.

Nie wykonywano badań dotyczących interakcji z tetrabenazyną *in vivo*, a enzymy metabolizujące są znane częściowo. Badania *in vitro* wskazują na to, że tetrabenazyna może być inhibitorem CYP2D6 i z tego względu może powodować zwiększenie stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6.

Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, iż metabolity tetrabenazyny, α -HTBZ i β -HTBZ są substratami enzymu CYP2D6. Inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna, terbinafina, moklobemid oraz chinidyna) mogą powodować wzrost stężenia aktywnych metabolitów α -HTBZ and β -HTBZ w osoczu, dlatego należy łączyć je z ostrożnością. Może okazać się konieczne zmniejszenie dawki tetrabenazyny.

Tetrabenazynę należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, w tym lekami przeciwpsychotycznymi (np. chlorpromazyna, tiorydazyna), antybiotykami (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna) oraz lekami antyarytmicznymi klasy IA i III (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny wpływu na przebieg ciąży, rozwoju zarodka lub płodu, przebiegu porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Nie ma wystarczających danych odnośnie do stosowania tetrabenazyny u kobiet w ciąży, a potencjalne ryzyko stosowania u ludzi jest nieznane. Tetrabenazyny nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że nie jest dostępne inne leczenie.

Karmienie piersią

Tetrabenazyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). W razie konieczności leczenia tetrabenazyną należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Badania tetrabenazyny na zwierzętach nie wykazały jej wpływu na ciążę lub przeżywalność płodu. Cykl miesięczny samic ulegał wydłużeniu. Obserwowano również opóźnione wystąpienia okresu płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjentów, że tetrabenazyna może powodować senność i w ten sposób wpływać na ich zdolność wykonywania czynności złożonych (prowadzenie pojazdów, obsługiwanie maszyn itd.), w różnym stopniu w zależności od dawki i indywidualnej podatności.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją MedDRA i częstością ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: depresja,

Często: lęk, bezsenność, splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senna (po większych dawkach), objawy podobne do objawów choroby Parkinsona (po większych dawkach)

Niezbyt często: zaburzenia świadomości

Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia naczyniowe

Często: hipotensja

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: utrudnione przełykanie, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ciężki zespół pozapiramidowy w tym sztywność mięśni, zaburzenia czynności autonomicznego układu nerwowego

Bardzo rzadko: uszkodzenie mięśni szkieletowych

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Niezbyt często: hipotermia

W odniesieniu do następujących działań niepożądanych niemożliwe jest oszacowanie ich częstości występowania na podstawie dostępnych danych:

Zaburzenia psychiczne: dezorientacja, nerwowość

Zaburzenia układu nerwowego: ataksja, akatyzyja, dystonia, zawroty głowy, amnezja

Zaburzenia naczyniowe: bradykardia, ból w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej, hipotensja ortostatyczna

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: nieregularny cykl miesięczkowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania mogą obejmować: ostrą dystonię, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, nudności, wymioty, biegunkę, splątanie, omamy, senność, potliwość, hipotensję, hipotermię, zaczerwienienie skóry i drzenie. Leczenie jest objawowe.

W leczeniu wdrożyć środki ogólne standardowo stosowane w przypadku przedawkowania leku działającego na ośrodkowy układ nerwowy. Zalecane jest leczenie wspomagające i objawowe. Należy monitorować rytm serca oraz parametry życiowe. W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek produktu leczniczego należy pamiętać o tym, że pacjent mógł przyjąć jednocześnie wiele leków. W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek produktu leczniczego lekarz powinien rozważyć kontakt z regionalnym ośrodkiem ostrego zatrucia i toksykologii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX06

Tetrabenazyna jest syntetyczną pochodną benzylocholinolizyny, która powoduje zmniejszenie stężenia dopaminy i innych monoamin w ośrodkowym układzie nerwowym.

Badania na zwierzętach wykazały, że tetrabenazyna zaburza metabolizm amin biogennych, na przykład serotoniny i noradrenaliny, a działanie to ogranicza się do mózgu. Przypuszcza się, że ten wpływ tetrabenazyny na aminy w mózgu stanowi wyjaśnienie jej obserwowanego klinicznie wpływu na mózg.

Tetrabenazyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin w zakończeniach neuronów presynaptycznych ośrodkowego układu nerwowego. Skutkuje to zmniejszeniem stężenia monoamin, w tym dopaminy. Spadek stężenia dopaminy powoduje hipokinezę, prowadząc do zmniejszenia nasilenia płasawicy.

Tetrabenazyna hamuje wychwyt zwrotny monoamin w zakończeniach synaptycznych nerwów poprzez odwracalne i krótkotrwałe wiązanie do pęcherzykowego transportera monoamin (ang. *vesicular monoamine transporter* – VMAT). VMAT2 transportuje monoaminy szczególnie w neuronach obwodowych i ośrodkowych, podczas gdy VMAT1 reguluje transport w obwodowej tkance chromochłonnej. Tetrabenazyna ma większe powinowactwo do VMAT2 niż VMAT1. Wskutek tego tetrabenazyna ma działanie krótkotrwałe, w nieznacznym stopniu wpływające na obwodowy układ nerwowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie/ Dystrybucja

Tetrabenazyna wchłaniana jest szybko i w całości po podaniu doustnym. Przyjmowanie pokarmu nie zmienia jej wchłaniania.

Badania kliniczne wykazały, iż pojedyncza dawka tetrabenazyny ulega znacznemu wchłonięciu ($\geq 75\%$) z przewodu pokarmowego.

Stężenie tetrabenazyny w osoczu ulega gwałtownemu zmniejszeniu, a okres półtrwania wynosi 1,9 godziny.

Metabolizm

Tetrabenazyna ma mały i zmienny stopień dostępności biologicznej (4,9% do 6%). Wydaje się, że jest intensywnie metabolizowana w procesie metabolizmu pierwszego przejścia. Główne metabolity,

alfa-dihydrotetrabenazyna (α -HTBZ) i β -dihydrotetrabenazyna (β -HTBZ), powstają w wyniku reakcji redukcji.

Podstawowe produkty przemiany tetrabenazyny, α -HTBZ i β -HTBZ, są metabolizowane przede wszystkim przez obecny w wątrobie enzym 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Inhibitory CYP2D6 mogą powodować zwiększenie stężenia tych metabolitów w osoczu.

Eliminacja

Tetrabenazyna jest wydalana z moczem w postaci zmetabolizowanej (tylko 2,1% tetrabenazyny jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem).

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu pojedynczej dawki od 12,5 mg do 50 mg tetrabenazyny maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) wzrastały w zależności od dawki, co wskazuje na liniową farmakokinetykę leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby:

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby zwiększają ekspozycję i wydłużają okres półtrwania tetrabenazyny i hydroksytetrabenazyny (4 pacjentów z 5-6 punktami w skali Child-Pugh i 1 pacjent z 9 punktami w skali Child-Pugh). Nie zbadano przypadków ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym działanie zaobserwowane po doustnym podawaniu tetrabenazyny było związane z zmniejszeniem stężenia głównych zapasów monoamin. Częstymi objawami były obniżona aktywność, letarg, zez lub przymknięcie oczu. Zaobserwowano skutki farmakologiczne, takie jak sedacja i uznano je za czynnik ograniczający dawkę.

Działanie genotoksyczne tetrabenazyny zbadano za pomocą serii konwencjonalnych testów. W badaniu *in vitro* uzyskano wynik ujemny w zakresie mutacji punktowych i dodatni w zakresie aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego, jedynie w stężeniach cytotoksycznych. Tetrabenazyna nie była genotoksyczna w teście aberracji chromosomowych *in vivo*. Nie przeprowadzono jednak badań rakotwórczości.

W badaniu toksycznego wpływu tetrabenazyny na płodność i wczesny rozwój zarodkowy po narażeniu układowym mniejszym niż występujące w warunkach klinicznych, nie stwierdzono jej wpływu na ciążę ani przeżywalność płodu u szczurów. U samic obserwowano wydłużenie fazy cyklu estralnego oraz opóźnione wystąpienia okresu płodności. Tetrabenazyna nie wykazywała wpływu na rozród u samców szczura.

Tetrabenazyna nie wykazała toksycznego wpływu na zarodek ani płód u królików. Jednakże zaobserwowana ekspozycja układowa była mniejsza niż podczas obserwacji klinicznych. Możliwe działanie toksyczne na zarodek i płód zostało również niewystarczająco zbadane u szczura. W badaniach okołoporodowych i poporodowych u szczura zaobserwowano zwiększoną śmiertelność okołoporodową, której przyczyna jest nieznaną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Talk

Żelaza tlenek, żółty (E 172)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C albo.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały, pojemnik z HDPE z zamknięciem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Produkt Dystardis dostępny jest w opakowaniach zawierających 42 tabletki oraz 112 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstrasse 91/II f
1160 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23609

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2018-05-16