

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dystardis 25 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 25 mg Tetrabenazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 60,8 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, runde Tablette, Durchmesser 7,0 mm, Dicke 2,8 mm, mit Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dystardis wird angewendet bei hyperkinetischen Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington.

Dystardis ist auch zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Spätdyskinesie angezeigt, die behindernd und/oder gesellschaftlich peinlich ist, wenn:

- die Beschwerden trotz Absetzen einer antipsychotischen Therapie weiterhin bestehen.
- das Absetzen von Antipsychotika keine realistische Option ist.
- die Beschwerden trotz einer reduzierten Dosierung der Antipsychotika weiterhin bestehen oder
- die Beschwerden trotz Wechsel zu einem atypischen Antipsychotikum weiterhin bestehen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung hyperkinetischer Störungen erfahrenen Arzt überwacht werden.

Dosierung

**Erwachsene**

**Chorea Huntington**

Dosierung und Gabe sind für jeden Patienten individuell verschieden, daher können nur Richtwerte gegeben werden.

Einleitend wird eine Anfangsdosis von 12,5 mg ein bis drei Mal täglich empfohlen. Diese kann alle drei bis vier Tage um 12,5 mg erhöht werden, bis die optimale Wirkung beobachtet wird oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen (Sedierung, Parkinsonismus, Depression).

Die Höchstdosis liegt bei 200 mg täglich.

Wenn bei Höchstdosis innerhalb von sieben Tagen keine Besserung eintritt, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff für den Patienten von Nutzen ist, selbst wenn die Dosis erhöht oder die Behandlungsdauer verlängert wird.

**Spätdyskinesie**

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg/Tag, anschließende Titration je

nach Ansprechen des Patienten. Das Arzneimittel ist abzusetzen, wenn kein deutlicher Nutzen eintritt oder die Nebenwirkungen nicht toleriert werden können.

**Ältere Patienten**

Es wurden keine speziellen Studien bei älteren Patienten durchgeführt, jedoch wurde Tetrabenazin ohne erkennbare schädliche Folgen älteren Patienten in Standarddosierung gegeben. Parkinson-ähnliche Nebenwirkungen sind bei diesen Patienten häufig anzutreffen und können dosislimitierend sein.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird die Hälfte der Anfangsdosis und eine langsamere Dositration empfohlen. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht untersucht, daher ist für diese Patienten erhöhte Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Behandlung wird für Kinder nicht empfohlen.

**Art der Anwendung**

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Tetrabenazin kann die Wirkung von Reserpin blockieren. Daher dürfen diese Substanzen nicht gleichzeitig eingenommen werden.
- Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern
- Vorliegen eines hypokinetisch-rigiden Syndroms (Parkinsonismus).
- Unbehandelte oder nicht ausreichend behandelte Depression. Patienten, die akut suizid gefährdet sind.
- Stillzeit
- Phäochromozytom
- Prolaktin-abhängige Tumoren, z. B. Brustkrebs oder ein Tumor der Hirnanhangdrüse.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Tetrabenazin-Dosis muss titriert werden, um für jeden Patienten die am besten geeignete Dosis zu bestimmen.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Tetrabenazin-Metaboliten  $\alpha$ -HTBZ und  $\beta$ -HTBZ Substrate für CYP2D6 sind (siehe Abschnitt 5.2). Daher können die Dosierungsanforderungen durch den CYP2D6-Metabolisierer-Status des Patienten und gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke CYP2D6-Hemmer

sind, beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der ersten Verordnung sollte die Tetrabenazin-Therapie langsam über mehrere Wochen titriert werden, um eine Dosis zu finden, die Chorea reduziert und gleichzeitig gut vertragen wird. Wenn die Nebenwirkungen nicht abklingen oder nachlassen, sollte das Absetzen von Tetrabenazin in Erwägung gezogen werden.

Nachdem eine stabile Dosis erreicht wurde, sollte die Behandlung in regelmäßigen Abständen vor dem Hintergrund der zugrunde liegenden Erkrankung des Patienten und seiner Begleitmedikation überprüft werden (siehe Abschnitt 4.5).

Tetrabenazin ist eine zentral Monoamin vermindern Substanz, die beim Menschen extrapyramidale Symptome verursachen und möglicherweise Spätdyskinesien auslösen können.

Parkinsonismus

Tetrabenazin kann Parkinsonismus hervorrufen und vorhandene Symptome einer Parkinson-Krankheit verschlimmern. In einem solchen Fall sollte die Dosis reduziert und erwogen werden, Tetrabenazin abzusetzen, falls die Nebenwirkungen nicht abklingen.

Sedierung und Somnolenz

Sedierung ist die häufigste dosislimitierende Nebenwirkung von Tetrabenazin. Patienten sollten davor gewarnt werden, Tätigkeiten auszuführen, die mentale Aufmerksamkeit erfordern, wie etwa das Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen gefährlicher Maschinen, bis sie auf eine Erhaltungsdosis Tetrabenazin eingestellt sind und wissen, wie das Arzneimittel sie beeinträchtigt.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Unter Anwendung von Tetrabenazin sowie nach plötzlichem Absetzen wurde ein malignes neuroleptisches Syndrom beschrieben. Das maligne neuroleptische Syndrom ist eine seltene Komplikation der Tetrabenazin-Therapie. Ein malignes neuroleptisches Syndrom tritt meistens zu Beginn der Behandlung, als Folge eines Dosiswechsels oder nach Langzeitbehandlung auf. Die Hauptsymptome dieser Erkrankung sind psychische Veränderungen, Steifheit, Hyperthermie, vegetative Dysfunktion (Schwitzen und Blutdruckschwankungen) und erhöhte Kreatinphosphokinase-Spiegel. Wenn der Verdacht auf ein malignes neuroleptisches Syndrom besteht, muss Tetrabenazin sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

QTc-Verlängerung

Tetrabenazin führt zu einer geringfügigen Verlängerung (bis zu 8 msec) des frequenz-korrigierten QT-Intervalls. Tetrabenazin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, und bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom und kardialen Arrhythmien in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Depression/Suizidalität

Tetrabenazin kann eine Depression hervorrufen bzw. eine bestehende Depression verstärken. Bei Patienten, die dieses Arzneimittel eingenommen haben, wurden Fälle

von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten berichtet. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Depressionen in der Vorgeschichte oder früheren Suizidversuchen bzw. Suizidgedanken (siehe auch Abschnitt 4.3). Patienten müssen engmaschig bezüglich des Auftretens solcher Nebenwirkungen überwacht werden. Patienten sowie ihre Betreuer sollten über die Risiken informiert und angewiesen werden, umgehend alle Bedenken ihrem Arzt mitzuteilen.

Falls Depressionen oder Suizidgedanken auftreten, kann dies möglicherweise durch eine Dosisreduktion von Tetrabenazin und/oder Einleitung einer antidepressiven Therapie kontrolliert werden. Wenn die Depressionen oder Suizidgedanken gravierend sind oder andauern, sollte ein Absetzen von Tetrabenazin und das Einleiten einer antidepressiven Therapie erwogen werden.

Bei Patienten mit Depressionen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte besteht bei Einnahme von Tetrabenazin das Risiko des Auftretens oder der Steigerung von Wut oder aggressivem Verhalten.

MAO-Hemmer sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) und müssen 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin abgesetzt werden.

Akathisie, Ruhelosigkeit und Agitiertheit  
Patienten, die mit Tetrabenazin behandelt werden, sollten auf Anwesenheit extrapyramidaler Symptome und Akathisie sowie auf Anzeichen und Symptome von Ruhelosigkeit und Agitiertheit überwacht werden, da dies Hinweise auf die Entwicklung einer Akathisie sein können. Bei Auftreten von Akathisie sollte die Tetrabenazin-Dosis reduziert werden. Bei manchen Patienten kann das Absetzen der Therapie erforderlich sein.

#### Orthostatische Hypotonie

Tetrabenazin kann bei therapeutischen Dosen eine orthostatische Hypotonie induzieren. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die anfällig für Hypotonie bzw. deren Auswirkungen sind. Bei diesen Patienten sollte eine Überwachung der Vitalzeichen im Stehen erwogen werden.

#### Hyperprolaktinämie

Tetrabenazin erhöht beim Menschen die Prolaktin-Konzentrationen im Serum. Nach Gabe von 25 mg an gesunde Probanden erhöhten sich die maximalen Prolaktinwerte im Plasma um das Vier- bis Fünffache. Versuche an Gewebekulturen weisen darauf hin, dass ungefähr ein Drittel menschlicher Mammakarzinome *in-vitro* prolaktinabhängig sind, ein Faktor von potenzieller Bedeutung, wenn Tetrabenazin für einen Patienten mit nachgewiesenem Brustkrebs in der Vorgeschichte erwogen wird. Wenngleich erhöhte Serumkonzentrationen zu Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Gynäkomastie und Impotenz führen können, ist die klinische Bedeutung erhöhter Prolaktinkonzentrationen im Serum nicht bekannt.

Chronisch erhöhte Serumprolaktinwerte (obwohl im Entwicklungsprogramm von Tetrabenazin nicht evaluiert) wurden mit niedrigen Östrogenwerten und einem erhöhten Osteoporoserisiko in Verbindung gebracht. Wenn ein klinischer Verdacht auf sympto-

matische Hyperprolaktinämie besteht, sollten geeignete Labortests durchgeführt und ein Absetzen von Tetrabenazin erwogen werden.

#### Bindung an melaninhaltige Gewebe

Da Tetrabenazin bzw. seine Metaboliten an melaninhaltige Gewebe binden, kann es sich mit der Zeit in diesen Geweben anreichern. Daher besteht die Möglichkeit, dass Tetrabenazin bei längerer Anwendung in diesen Geweben zu Toxizität führen kann. Die klinische Relevanz der Bindung von Tetrabenazin an melaninhaltige Gewebe ist nicht bekannt.

Wenngleich keine spezifischen Empfehlungen für regelmäßige Augenuntersuchungen bestehen, sollten sich verordnende Ärzte der Möglichkeit ophthalmologischer Auswirkungen bei langfristiger Exposition bewusst sein.

#### Leberinsuffizienz

Dystardis sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Lactoseintoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dystardis nicht einnehmen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tetrabenazin bei Kindern ist nicht erwiesen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetrabenazin darf nicht zusammen mit Reserpin oder MAO-Hemmern angewendet werden.

Levodopa sollte während einer Behandlung mit Dystardis mit Vorsicht angewendet werden.

Die Möglichkeit additiv sedierender Wirkungen muss berücksichtigt werden, wenn Tetrabenazin zusammen mit ZNS-Depressiva (einschließlich Alkohol, Neuroleptika, Hypnotika und Opioiden) angewendet wird.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tetrabenazin und Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin, Metoclopramid usw.) kann es zu einem erheblichen Dopamin-Defizit kommen; Patienten sollten klinisch hinsichtlich der Ausbildung eines Parkinsonsyndroms überwacht werden. In Einzelfällen wurde ein malignes neuroleptisches Syndrom beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Tetrabenazin mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln und Betablockern kann das Risiko einer orthostatischen Hypotonie erhöhen.

Es wurden keine *in vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Tetrabenazin durchgeführt und die metabolisierenden Enzyme sind teilweise unbekannt. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tetrabenazin möglicherweise ein CYP2D6-Hemmer ist und daher bei Arzneimitteln, die durch CYP2D6 verstoffwechselt werden, erhöhte Plasmakonzentrationen verursachen kann.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Tetrabenazin-Metaboliten  $\alpha$ -HTBZ und  $\beta$ -HTBZ Substrate für CYP2D6 sind. CYP2D6-Hemmer (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Terbinafin, Moclobemid und Chinidin) können zu erhöhten Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten  $\alpha$ -HTBZ und  $\beta$ -HTBZ führen; daher sollten sie nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden. Eine Reduzierung der Tetrabenazin-Dosis kann erforderlich sein.

Tetrabenazin ist mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln anzuwenden, die bekannterweise das QTc-Intervall verlängern, einschließlich antipsychotischer Arzneimittel (z. B. Chlorpromazin, Thioridazin), Antibiotika (z. B. Gatifloxacin, Moxifloxacin) und Antiarrhythmika der Klassen IA und III (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postpartale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Tetrabenazin bei Schwangeren vor. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tetrabenazin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist keine andere Behandlung verfügbar.

#### Stillzeit

Während der Stillzeit ist Tetrabenazin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit Tetrabenazin notwendig ist, muss das Stillen beendet werden.

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Tetrabenazin erbrachten keinen Nachweis einer Auswirkung auf Schwangerschaft oder Überleben *in utero*. Die Zyklen der Weibchen waren verlängert und eine Verzögerung der Fertilität wurde beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Tetrabenazin Schläfrigkeit verursachen und daher die Ausführung qualifizierter Tätigkeiten (Verkehrstüchtigkeit, Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen usw.) in Abhängigkeit von Dosis und individueller Anfälligkeit unterschiedlich stark beeinträchtigen kann.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
 Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
 Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )  
 Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
 Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Depression  
 Häufig: Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit

## Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit (bei höheren Dosierungen), Parkinson-ähnliches Syndrom (bei höheren Dosierungen)

Gelegentlich: veränderter Bewusstseinsgrad

Selten: Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) (siehe Abschnitt 4.4)

## Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: schwere extrapyramidale Symptome einschließlich Muskelstarre, autonome Dysfunktion

Sehr selten: Skelettmuskelschädigung

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Hypothermie

Für die nachfolgenden Nebenwirkungen ist die Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

Psychiatrische Erkrankungen: Desorientiertheit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems: Ataxie, Akathisie, Dystonie, Schwindel, Amnesie

Gefäßkrankungen: Bradykardie, epigastrische Schmerzen, Mundtrockenheit, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: unregelmäßiger Menstruationszyklus

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome einer Überdosierung können unter anderem sein: Dystonie, okulogyre Krise, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verwirrtheit, Halluzinationen, Somnolenz, Schwitzen, Hypotonie, Hypothermie, Rubor und Tremor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Die Behandlung sollte aus allgemeinen Maßnahmen bestehen, die auch bei einer Überdosierung mit ZNS-aktiven Arzneimitteln ergriffen werden. Es werden allgemein unterstützende und symptomatische Maßnahmen empfohlen. Herzrhythmus und Vitalzeichen sollten überwacht werden. Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass noch andere Arzneimittel beteiligt wa-

ren. Zur Behandlung jeder Überdosierung sollte die Kontaktierung einer Giftnotrufzentrale in Erwägung gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem  
 ATC-Code: N07XX06

Tetrabenazin ist ein synthetisches Derivat von Benzylchinolin, das eine Depletion von Dopamin und anderen Monoaminen im zentralen Nervensystem verursacht.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Tetrabenazin in den Metabolismus biogener Amine (z. B. in den Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel) eingreift, und dass diese Aktivität auf das Gehirn beschränkt ist. Man geht davon aus, dass dieser Effekt von Tetrabenazin auf Amine im Gehirn die klinischen Wirkungen im Gehirn erklärt.

Tetrabenazin hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen in die Nervenendigungen präsynaptischer Neurone des zentralen Nervensystems. Dies führt zu einer Depletion von Monoaminen, einschließlich Dopamin. Die Dopamin-Depletion hat eine Hypokinese zur Folge, welche zu einer Abnahme des Schweregrads der Chorea führt.

Tetrabenazin hemmt die Wiederaufnahme von Monoaminen in die synaptischen Nervenendigungen durch eine reversible und kurzzeitige Bindung an den vesikulären Monoamintransporter (VMAT). VMAT2 transportiert Monoamine vor allem in peripheren und zentralen Neuronen, während VMAT1 den Transport in peripheren chromaffinen Geweben reguliert. Tetrabenazin hat eine höhere Affinität zu VMAT2 als zu VMAT1. Infolgedessen hat Tetrabenazin nur eine kurze und kaum periphere Wirkung.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption/Verteilung

Nach oraler Anwendung wird Tetrabenazin schnell und vollständig resorbiert. Die Resorption wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Klinische Tests haben gezeigt, dass eine Einzeldosis Tetrabenazin beinahe vollständig ( $\geq 75\%$ ) im Magen-Darm-Trakt resorbiert wird.

Plasmakonzentrationen von Tetrabenazin nehmen mit einer Halbwertszeit von 1,9 Stunden rasch ab.

#### Biotransformation

Tetrabenazin hat eine niedrige und ungleichmäßige Bioverfügbarkeit (4,9 bis 6%). Es wird offenbar weitgehend über einen First-pass-Metabolismus verstoffwechselt. Die Hauptmetaboliten Alpha-dihydroxytetrabenazin ( $\alpha$ -HTBZ) und Beta-dihydroxytetrabenazin ( $\beta$ -HTBZ) werden durch Reduktion gebildet.

Die primären Metaboliten  $\alpha$ -HTBZ und  $\beta$ -HTBZ werden hauptsächlich durch das Leberenzym Cytochrom P450 2D6 verstoffwechselt. CYP2D6-Hemmer können die Plasmakonzentration dieser Metaboliten erhöhen.

## Elimination

Tetrabenazin wird hauptsächlich in metabolisierter Form im Urin eliminiert (nur 2,1 % von Tetrabenazin werden im Urin unverändert ausgeschieden).

## Linearität

Nach Gabe einer Einzeldosis von 12,5 bis 50 mg Tetrabenazin erhöhten sich die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Kurve proportional zur Dosis, was auf eine lineare Kinetik hinweist.

## Besondere Patientengruppen

### Leberfunktionsstörung

Eine leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung erhöht die Exposition und verlängert die Halbwertszeiten von Tetrabenazin und Hydroxytetrabenazin (Daten von 4 Patienten mit Child-Pugh-Score 5–6 und 1 Patient mit Child-Pugh-Score 9). Eine schwere Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe standen die mit oral angewendetem Tetrabenazin beobachteten Wirkungen mit der Entleerung zentraler Monoaminspeicher in Zusammenhang. Häufige Symptome waren Hypoaktivität, Lethargie, Strabismus oder geschlossene Augen. Es wurden hauptsächlich pharmakologische Wirkungen wie Sedierung beobachtet und als dosislimitierend angesehen.

Das genotoxische Potenzial von Tetrabenazin wurde in einer Reihe konventioneller Tests untersucht. *In vitro* war Tetrabenazin an Ovarialzellen chinesischer Hamster negativ für Punktmutationen und nur in zytotoxischen Konzentrationen positiv für Chromosomenaberrationen. Tetrabenazin war in einem *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest nicht genotoxisch, Studien zur Kanzerogenität wurden jedoch nicht durchgeführt.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten gab es bei systemischer Exposition, die niedriger als in der klinischen Anwendung waren, keinen Anhalt einer Auswirkung auf die Schwangerschaft oder das Überleben *in utero*. Der Sexualzyklus war verlängert und bei weiblichen Ratten wurde eine Verzögerung in der Fertilität beobachtet. Die Fortpflanzung bei männlichen Ratten war nicht beeinträchtigt.

Tetrabenazin war beim Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen, allerdings war auch die systemische Exposition niedriger als in der klinischen Anwendung. Die potenziellen embryotoxischen und teratogenen Wirkungen wurden bei der Ratte ebenfalls nicht ausreichend untersucht. In einer peri-/postnatalen Studie an Ratten wurde eine erhöhte Mortalität der neugeborenen Tiere beobachtet, deren Ursache nicht bekannt ist.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorverkleisterte Maisstärke (Mais)  
 Lactose-Monohydrat  
 Talkum  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

# Dystardis 25 mg Tabletten

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißes, rundes Tablettenbehältnis aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindersicheren, manipulationssicheren Schraubdeckel aus Polypropylen (PP) mit integriertem Trockenmittel.

Dystardis ist in Packungen mit 42 und 112 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG  
Wilhelminenstraße 91/If  
1160 Wien  
Österreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

94049.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

28. Juli 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt