

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 12 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Austedo 12 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg de deutétabénazine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,32 mg de rouge allura AC.

Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 24 mg de deutétabénazine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,94 mg de rouge allura AC.

Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 30 mg de deutétabénazine.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,45 mg de rouge allura AC et 0,14 mg de jaune orangé S.

Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 36 mg de deutétabénazine.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,70 mg de rouge allura AC et 0,03 mg de jaune orangé S.

Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 42 mg de deutétabénazine.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,21 mg de rouge allura AC et 1,17 mg de jaune orangé S.

Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 48 mg de deutétabénazine.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,83 mg de rouge allura AC.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Austedo 12 mg, comprimés à libération prolongée

Les comprimés sont ronds, bleus, pelliculés, d'un diamètre d'environ 9 mm, et comportent la mention « Q12 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée

Les comprimés sont ronds, violets, pelliculés, d'un diamètre d'environ 9 mm, et comportent la mention « Q24 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée

Les comprimés sont ronds, orange clair, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q30 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée

Les comprimés sont ronds, violet clair, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q36 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée

Les comprimés sont ronds, orange, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q42 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée

Les comprimés sont ronds, roses, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q48 » imprimée à l'encre noire sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Austedo est indiqué pour le traitement de la dyskinésie tardive modérée à sévère chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'initiation et la titration du traitement par Austedo doivent être supervisées par un médecin expérimenté dans la prise en charge de troubles du mouvement induits par les médicaments.

Posologie

La posologie d'Austedo doit être déterminée individuellement pour chaque patient, en fonction de la réduction adéquate des symptômes de dyskinésie tardive et de la tolérance.

Le traitement doit être initié à la dose de 12 mg une fois par jour pendant une semaine. La dose doit ensuite être augmentée à 24 mg une fois par jour pendant une autre semaine. À partir de la troisième semaine, il est recommandé d'augmenter la dose par paliers de 6 mg par jour, à intervalles hebdomadaires, en fonction de la réduction des symptômes de dyskinésie tardive et de la tolérance du patient. La fenêtre de dose efficace est considérée entre 24 mg et 48 mg. La dose quotidienne maximale recommandée est de 48 mg.

Chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6, la dose quotidienne de deutétrabénazine ne doit pas dépasser 36 mg (voir rubriques 4.5 et 5.2).

La décision de poursuivre le traitement par la deutétrabénazine doit être prise au cas par cas. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique est observé et que le patient tolère le traitement.

Le traitement par la deutétrabénazine peut être interrompu sans diminution progressive de la dose.

Doses oubliées

Si un patient oublie de prendre des doses pendant moins d'une semaine, le traitement peut être repris à la même dose. Si le patient oublie de prendre des doses pendant plus d'une semaine, le traitement par Austedo doit être repris à la dose de 12 mg une fois par jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données disponibles sur l'utilisation de la deutétrabénazine chez les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

L'utilisation de la deutétrabénazine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Austedo dans la population pédiatrique pour l'indication de dyskinésie tardive.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture. Pour préserver les propriétés de libération prolongée, les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, sans être mâchés, écrasés ou coupés.

La substance active est contenue dans une enveloppe non absorbable destinée à la libérer de façon contrôlée. L'enveloppe du comprimé est éliminée de l'organisme. Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent occasionnellement remarquer dans leurs selles quelque chose ressemblant à un comprimé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Traitement concomitant avec la réserpine (voir rubrique 4.5).

Traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.5).

Traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs du transporteur de la monoamine vésiculaire 2 (VMAT2) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression

La deutétrabénazine peut provoquer une dépression ou aggraver une dépression préexistante (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier la survenue de tels effets indésirables. Les patients et leurs soignants doivent être informés de ces risques et avoir reçu pour instruction de signaler immédiatement toute inquiétude à leur médecin. Si la dépression persiste, l'arrêt du traitement par la deutétrabénazine doit être envisagé.

Allongement de l'intervalle QTc

La deutétrabénazine peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc, mais le degré de cet allongement n'est pas cliniquement significatif lorsque la deutétrabénazine est administrée dans la fenêtre de dose recommandée (voir rubrique 5.1). La deutétrabénazine doit être utilisée avec précaution en association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5) et chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital, une bradycardie, une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou des antécédents d'arythmies cardiaques.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Il existe un risque potentiel de SMN associé aux médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique (voir rubrique 4.5). Les principaux symptômes du SMN sont des altérations de l'état mental, une rigidité, une hyperthermie, une dysautonomie et une élévation des taux de créatine phosphokinase. Si un SMN est suspecté, la deutétrabénazine doit être immédiatement arrêtée et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

Akathisie, agitation et impatience

La deutétrabénazine peut augmenter le risque d'akathisie, d'agitation et d'impatience chez les patients atteints de dyskinésie tardive (voir rubrique 4.8). Les patients recevant de la deutétrabénazine doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'impatience et d'agitation, car ceux-ci peuvent être des indicateurs de développement d'une akathisie. Si un patient développe une akathisie pendant le traitement par la deutétrabénazine, la dose doit être réduite ; un arrêt du traitement peut être nécessaire chez certains patients.

Somnolence

La somnolence est un effet indésirable dose-limitant très fréquent de la deutétrabénazine (voir rubrique 4.8) et, par conséquent, les patients doivent être invités à la prudence lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7). En raison d'effets additifs possibles, la prudence doit également être de mise lorsque les patients prennent d'autres produits sédatifs ou de l'alcool en association avec de la deutétrabénazine (voir rubrique 4.5).

Parkinsonisme

La deutétrabénazine peut causer un parkinsonisme chez les patients atteints de dyskinésie tardive (voir rubrique 4.8). Si un patient développe un parkinsonisme, la dose de deutétrabénazine doit être réduite et l'arrêt du traitement doit être envisagé si l'événement ne se résout pas.

Liaison aux tissus contenant de la mélanine

Étant donné que la deutétrabénazine ou ses métabolites se lient aux tissus contenant de la mélanine (par exemple la peau et les yeux), une accumulation pourrait se produire dans ces tissus au fil du temps. Ceci soulève la possibilité que la deutétrabénazine pourrait causer une toxicité dans ces tissus

après une utilisation prolongée. La pertinence clinique de la liaison de la deutétrabénazine aux tissus contenant de la mélanine n'est pas connue.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à libération prolongée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du jaune orangé S et/ou du rouge allura AC pouvant provoquer des réactions allergiques (voir rubrique 2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Réserpine

La deutétrabénazine et la réserpine ne doivent pas être utilisées de façon concomitante (voir rubrique 4.3). La réserpine se lie de manière irréversible au VMAT2 et la durée de son effet est de plusieurs jours. Il faut attendre au moins 20 jours après l'arrêt de la réserpine avant de commencer le traitement par la deutétrabénazine. Les prescripteurs doivent attendre que la dyskinésie réapparaisse avant d'administrer de la deutétrabénazine afin de réduire le risque de surdosage et de déplétion majeure de sérotonine et de noradrénaline dans le système nerveux central.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

La deutétrabénazine ne doit pas être utilisée en association avec un IMAO (par exemple, moclobémide, tranlycypromine, isocarboxazide, sélégiline, rasagiline, safinamide, linézolide) (voir rubrique 4.3). Il faut attendre au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO avant de commencer le traitement par la deutétrabénazine.

Autres inhibiteurs du VMAT2

La deutétrabénazine ne doit pas être utilisée chez les patients prenant actuellement d'autres inhibiteurs du VMAT2 (par exemple, tétrabénazine) (voir rubrique 4.3). La deutétrabénazine peut être commencée le jour suivant l'arrêt de la tétrabénazine à une dose correspondant approximativement à la moitié de la dose quotidienne de tétrabénazine.

Médicaments connus pour réduire la transmission dopaminergique

Le risque de parkinsonisme, de SMN et d'akathisie peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments qui réduisent la transmission dopaminergique (par exemple, halopéridol, chlorpromazine, métoclopramide, ziprasidone, promazine) ; la prudence est donc recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

La deutétrabénazine peut allonger l'intervalle QTc. La prudence est recommandée lorsque la deutétrabénazine est utilisée avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4). Des exemples de médicaments qui allongent l'intervalle QTc comprennent : les antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinine, disopyramide) et de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), les antipsychotiques (par exemple, dérivés de la phénothiazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone), les antidépresseurs tricycliques (par exemple, amitriptyline), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par exemple, citalopram, escitalopram), les antimicrobiens (par exemple, fluoroquinolones, dérivés triazolés (par exemple, voriconazole), érythromycine IV, pentamidine, médicaments antipaludiques) et les antihistaminiques (par exemple, hydroxyzine, mizolastine).

Alcool ou autres produits sédatifs

L'utilisation concomitante d'alcool ou d'autres produits sédatifs n'est pas recommandée, car ils peuvent avoir des effets additifs et aggraver la sédation et la somnolence (voir rubrique 4.4). Des exemples de produits sédatifs comprennent les benzodiazépines (par exemple, midazolam, diazépam, lorazépam), les antidépresseurs (par exemple, mirtazapine, amitriptyline, trazodone), les antipsychotiques (par exemple, prométhazine, chlorprothixène), les opioïdes (par exemple, oxycodone, buprénorphine), les antihistaminiques (par exemple, diphenhydramine, dimenhhydrinate) et les antihypertenseurs à action centrale (par exemple, clonidine, moxonidine).

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

Il a été montré que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6, tels que la quinidine (médicament antiarythmique et antipaludique) et la paroxétine, la fluoxétine et le bupropion (antidépresseurs), augmente l'exposition systémique aux métabolites dihydro actifs de la deutétabénazine. En présence d'un puissant inhibiteur du CYP2D6 (la paroxétine), l'exposition systémique des métabolites actifs individuels a été multipliée par 1,9 pour l' α -dihydrotétabénazine [HTBZ] deutérée et par 6,5 pour la β -HTBZ deutérée, ce qui a entraîné une multiplication globale par 3 des métabolites actifs, la ($\alpha + \beta$)-HTBZ totale deutérée (voir rubrique 5.2). Il peut être nécessaire de réduire la dose de deutétabénazine lors de l'ajout d'un puissant inhibiteur du CYP2D6 chez les patients maintenus à une dose stable de deutétabénazine. La dose quotidienne de deutétabénazine ne doit pas dépasser 36 mg chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir rubrique 4.2).

Lévodopa et autres médicaments dopaminergiques

La lévodopa et d'autres médicaments dopaminergiques (par exemple, pramipexole, ropinirole) peuvent réduire l'effet de la deutétabénazine. La prudence est de mise si la deutétabénazine est utilisée avec la lévodopa et d'autres médicaments dopaminergiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la deutétabénazine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Austedo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la deutétabénazine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Austedo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet de la deutétabénazine sur la fertilité de l'Homme et de l'animal n'a pas été évalué. L'administration orale de deutétabénazine à des rats femelles a entraîné une perturbation du cycle œstral (voir rubrique 5.3). Dans les études effectuées chez l'animal avec la tétabénazine, la durée des cycles des femelles a été augmentée et un retard de fertilité a été observé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La deutétrabénazine a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La deutétrabénazine pouvant causer une somnolence, il doit être conseillé aux patients traités par la deutétrabénazine de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines dangereuses, jusqu'à ce qu'ils soient sous dose d'entretien et qu'ils sachent comment le médicament les affecte (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés associés à la deutétrabénazine étaient la somnolence (11%), la diarrhée, la sécheresse buccale et la fatigue (9% chacun). La somnolence peut être plus fréquente au début du traitement et diminuer au fur et à mesure de la poursuite du traitement. Les effets indésirables les plus graves ont été la dépression et la dysthymie (2%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables issus des études cliniques et des rapports post-commercialisation sont présentés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. Les catégories de fréquence sont basées sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été identifiés avec la deutétrabénazine (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|---|---------------|-------------------------------|
| Infections et infestations | Fréquent | Infection des voies urinaires |
| | | Rhinopharyngite |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Dépression* |
| | | Dysthymie* |
| | | Anxiété |
| | | Insomnie |
| | | Agitation** |
| | | Impatience** |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Somnolence |
| | Fréquent | Akathisie** |
| | Peu fréquent | Parkinsonisme |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Diarrhée |
| | | Constipation |
| | | Sécheresse buccale |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Fatigue |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | Fréquent | Contusion |

*Les termes préférences « dépression » et « dysthymie » ont été regroupés pour le calcul de la fréquence.

**Les termes préférences « agitation », « impatience » et « akathisie » ont été regroupés pour le calcul de la fréquence.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience avec des doses supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée de 48 mg est limitée. Des cas isolés de surdosage en deutétabénazine (jusqu'à 240 mg par jour) ont été rapportés post-commercialisation et dans la littérature. Les symptômes les plus fréquemment observés étaient les suivants : somnolence, augmentation des mouvements, fatigue, agitation et impatience, insomnie et idées suicidaires. Un autre cas rapporté dans la littérature concernait un patient ayant pris 720 mg qui a présenté une encéphalopathie toxique, une dyskinésie et une hyperactivité psychomotrice.

En cas de symptômes évocateurs d'un surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de repérer tout signe ou symptôme d'effets indésirables et de lui administrer un traitement symptomatique approprié si nécessaire. L'implication possible de plusieurs médicaments doit toujours être envisagée.

Il n'existe aucun antidote spécifique connu. Il est peu probable que la diurèse forcée et la dialyse soient bénéfiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX16.

Mécanisme d'action

La deutétabénazine et ses principaux métabolites circulants (α -HTBZ deutérée et β -HTBZ deutérée) sont des inhibiteurs réversibles du VMAT2, ce qui entraîne une diminution de la recapture des monoamines dans les vésicules synaptiques et une déplétion des réserves de monoamines dans les régions dopaminergiques (par exemple, le striatum et le cortex) du cerveau (voir rubrique 5.2 « Distribution »). Bien que le mécanisme d'action précis par lequel la deutétabénazine exerce ses effets dans le traitement de la dyskinésie tardive soit inconnu, on pense qu'il est lié à son effet de déplétion des monoamines (telles que la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline et l'histamine) au niveau des terminaisons nerveuses.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

À la dose maximale recommandée, la deutétabénazine n'allonge pas l'intervalle QTc de façon cliniquement significative. Une analyse exposition-réponse sur l'allongement de l'intervalle QTc, réalisée dans le cadre d'une étude menée chez des métaboliseurs du CYP2D6 rapides, moyens et lents, a montré qu'un effet cliniquement significatif peut être exclu à des expositions correspondant à des doses quotidiennes de 24 et 48 mg de deutétabénazine.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de la deutétabénazine a été évaluée dans deux essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, d'une durée de 12 semaines, chez des patients adultes atteints de dyskinésie tardive présentant des symptômes gênants ou entraînant une altération fonctionnelle (n = 335). Ces études ont inclus des patients présentant des mouvements anormaux modérés ou sévères selon l'item 8 de l'échelle AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) et un score moteur total AIMS ≥ 6 (basé sur les items 1 à 7). Les patients inclus avaient des antécédents d'utilisation d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (ARD, p. ex. antipsychotiques, métoclopramide) pendant au moins 3 mois

(ou 1 mois chez les patients âgés de 60 ans et plus), étaient stables sur le plan psychiatrique et n'avaient pas modifié leurs médicaments psychoactifs depuis au moins 30 jours (45 jours pour les antidépresseurs). Les comorbidités comprenaient la schizophrénie/trouble schizoaffectif (n = 207, 62 %), les troubles de l'humeur (n = 112, 33 %), d'autres maladies (neurologiques, psychiatriques et gastro-intestinales ; n = 15, 4 %), et un cas avec données manquantes (n = 1, < 1 %).

En ce qui concerne l'utilisation concomitante d'ARD, 75,5 % des patients recevaient une dose stable d'ARD, tandis que 24,5 % ne recevaient pas d'ARD à l'inclusion. Le critère d'évaluation principal dans ces essais était le score total AIMS (la somme des éléments 1 à 7 de cette échelle avec un intervalle de scores variant de 0 à 28).

Étude à dose fixe (AIM-TD – Étude 1)

L'étude 1 était un essai de 12 semaines, en double aveugle, contrôlé par placebo et à dose fixe chez des patients adultes atteints de dyskinésie tardive. Au total, 222 patients ont été randomisés dans l'un des quatre bras : 12 mg de deutétabénazine par jour, 24 mg de deutétabénazine par jour, 36 mg de deutétabénazine par jour, ou placebo, administré par voie orale. L'étude comprenait une période d'escalade de dose de 4 semaines et une période d'entretien de 8 semaines. La dose initiale de deutétabénazine était de 12 mg par jour et a été augmentée à une semaine d'intervalle par palier de 6 mg par jour jusqu'aux doses fixes ciblées de 12 mg, 24 mg ou 36 mg de deutétabénazine par jour. Les données démographiques et les caractéristiques pathologiques initiales étaient comparables entre les bras d'étude. Les patients étaient âgés en moyenne de 57 ans (intervalle : de 21 à 81 ans), 24 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 48 % étaient des hommes et 79 % étaient de type caucasien. La deutétabénazine a montré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du score AIMS total par rapport à l'inclusion versus placebo pour les bras de 24 mg et de 36 mg (voir Tableau 2). L'effet est apparu dès la semaine 2 et s'est maintenu pendant toute la durée du traitement (voir Figure 1).

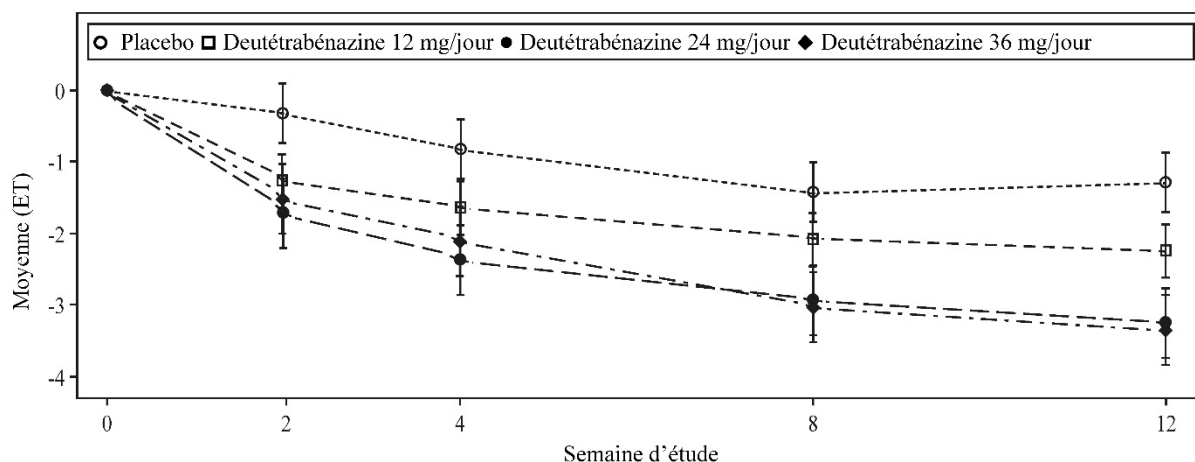
Tableau 2 : Amélioration du score AIMS total dans l'étude 1

| Critère d'efficacité | Placebo (n = 58) | Deutétabénazine 12 mg/jour (n = 60) | Deutétabénazine 24 mg/jour (n = 49) | Deutétabénazine 36 mg/jour (n = 55) |
|--|----------------------------|---|---|---|
| Score AIMS total | | | | |
| Score moyen à l'inclusion (écart type) | 9,5 (2,71) | 9,6 (2,40) | 9,4 (2,93) | 10,1 (3,21) |
| Variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion (erreur-type) | -1,4 (0,41) | -2,1 (0,42) | -3,2 (0,45) | -3,3 (0,42) |
| Effet du traitement (IC à 95 %) | | -0,7 (-1,84 ; 0,42) | -1,8 (-3,00 ; -0,63) | -1,9 (-3,09 ; -0,79) |
| Valeur de p | | | | 0,001* |

Moyenne des MC = Moyenne des moindres carrés ; IC = Intervalle de confiance bilatéral à 95 %

* Valeur p ajustée en fonction de la multiplicité pour la différence par rapport au placebo, statistiquement significative.

Figure 1 : Variation moyenne par rapport à l'inclusion du score AIMS total dans l'étude 1



Étude à dose flexible (ARM-TD – Étude 2)

L'étude 2 était un essai de 12 semaines, en double aveugle, contrôlé par placebo et à dose flexible, mené chez des adultes atteints de dyskinésie tardive. Au total, 113 patients ont reçu des doses quotidiennes de placebo ou de deutétrabénazine, à raison d'une dose initiale de 12 mg par jour, avec des augmentations de dose à une semaine d'intervalle par paliers de 6 mg par jour jusqu'à ce qu'un contrôle adéquat de la dyskinésie ait été obtenu, qu'un effet indésirable cliniquement significatif soit survenu ou que la dose quotidienne maximale de 48 mg de deutétrabénazine par jour ait été atteinte. L'étude comprenait une période de titration de la dose de 6 semaines et une période d'entretien de 6 semaines. Les patients étaient âgés en moyenne de 55 ans (intervalle : de 25 à 75 ans), 14 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 48 % étaient des hommes et 70 % étaient de type caucasien. La dose moyenne de deutétrabénazine à la fin du traitement était de 38,3 mg par jour. La deutétrabénazine a montré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du score AIMS total par rapport à l'inclusion versus placebo (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Amélioration du score AIMS total dans l'étude 2

| Critère d'efficacité | Placebo (n = 57) | Deutétrabénazine 12 mg/jour – 48 mg/jour (n = 56) |
|--|---------------------|--|
| Score AIMS total | | |
| Score moyen à l'inclusion (écart type) | 9,6 (3,78) | 9,7 (4,14) |
| Variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion (erreur-type) | -1,6 (0,46) | -3,0 (0,45) |
| Effet du traitement (IC à 95 %) | | -1,4 (-2,6 ; -0,2) |
| Valeur de p | | 0,0188* |

Moyenne des MC = Moyenne des moindres carrés ; IC = Intervalle de confiance bilatéral à 95 %

* Valeur p ajustée en fonction de la multiplicité pour la différence par rapport au placebo, statistiquement significative.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec la deutétrabénazine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dyskinésie tardive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, la deutétabénazine subit un métabolisme hépatique rapide et intense pour former ses métabolites actifs, l' α -HTBZ deutérée et la β -HTBZ deutérée, ce qui entraîne de faibles concentrations plasmatiques de deutétabénazine par rapport à celles des métabolites actifs.

Absorption

Après administration orale de deutétabénazine, l'absorption est d'au moins 80 %.

Les concentrations plasmatiques maximales de deutétabénazine et de ses métabolites actifs (α -HTBZ deutérée et β -HTBZ deutérée) sont atteintes dans les 3 heures suivant l'administration répétée et sont suivies de plateaux soutenus pendant plusieurs heures, ce qui crée un intervalle posologique de 24 heures. L'absorption n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Distribution

La liaison protéique de la deutétabénazine, de l' α -HTBZ deutérée et de la β -HTBZ deutérée dans le plasma humain est respectivement de 82 %, 57 % et 49 %, sans liaison préférentielle de la radioactivité totale aux composants cellulaires du sang humain après l'administration de ^{14}C -deutétabénazine.

Une dose orale unique de ^{14}C -deutétabénazine ou de ^{14}C -tétabénazine administrée à des rats dans le cadre d'une étude quantitative par autoradiographie du corps entier a entraîné des rapports sang/cerveau similaires. Les résultats des études par PET-scan chez l'Homme ont montré qu'après une injection intraveineuse de ^{11}C -tétabénazine ou d' α -HTBZ, la radioactivité est rapidement distribuée au cerveau, la liaison la plus forte étant observée dans le striatum et la plus faible dans le cortex.

Aucune étude PET-scan chez l'Homme n'a été réalisée avec la deutétabénazine.

D'après la modélisation pharmacocinétique de population, après administration orale, les volumes apparents de distribution (V_c/F) de la deutétabénazine, de l' α -HTBZ deutérée et de la β -HTBZ deutérée sont respectivement de 13 700 L, 490 L et 860 L.

Biotransformation

Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains démontrent que la deutétabénazine est largement biotransformée, principalement par la carbonyl réductase, en ses principaux métabolites actifs, l' α -HTBZ deutérée et la β -HTBZ deutérée, qui sont ensuite métabolisés principalement par le CYP2D6, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP3A4/5, pour former plusieurs métabolites mineurs.

La deutétabénazine et ses métabolites actifs n'ont pas inhibé ou induit les enzymes CYP étudiées *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

Dans une étude de bilan de masse chez six sujets sains, 75 à 86 % de la dose de deutétabénazine ont été excrétés dans les urines, et la récupération fécale a représenté 8 à 11 % de la dose. L'excrétion urinaire de l' α -HTBZ deutérée et de la β -HTBZ deutérée représentait chacune moins de 10 % de la dose administrée. Les sulfoconjugués et les glucuroconjugués de l' α -HTBZ deutérée et de la β -HTBZ deutérée, ainsi que les produits du métabolisme oxydatif, représentaient la majorité des métabolites dans l'urine.

D'après la modélisation pharmacocinétique de population, après administration orale, pour la deutétabénazine, l' α -HTBZ deutérée et la β -HTBZ deutérée, les valeurs de la clairance apparente (CL/F) sont de 11 750 L/h, 67 L/h et 260 L/h ; les demi-vies sont de 11,4 h, 11 h et 8,2 h.

La deutétabénazine et ses métabolites actifs ne sont pas des substrats ou des inhibiteurs des transporteurs humains, principalement situés dans le foie, les intestins, le système nerveux central (SNC) et les reins, qui ont été étudiés *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes.

Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité de la dose a été observée dans l'intervalle de doses de 12 mg à 48 mg.

Populations particulières

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, il n'y a pas d'effet apparent du sexe, de l'ethnicité et de l'âge (18-64 ans) sur la pharmacocinétique de l' α -HTBZ deutérée et de la β -HTBZ deutérée.

Des données pharmaceutiques limitées sont disponibles pour les patients âgés de 65 à 74 ans (environ 9 % des patients) et ceux de 75 à 84 ans (environ 1 % des patients). Aucune donnée n'est disponible pour ceux de plus de 85 ans. Par conséquent, aucune conclusion pharmacocinétique définitive ne peut être établie pour les patients âgés de plus de 65 ans.

La majorité des patients avaient un poids corporel compris entre 50 kg et 120 kg, et seul un nombre limité de patients ayant un poids corporel inférieur à 50 kg ou supérieur ou égal à 120 kg ont été inclus dans les essais cliniques. Les analyses pharmacocinétiques de population prédisent des expositions plus élevées de l' α -HTBZ deutérée et de la β -HTBZ deutérée chez les patients de faible poids corporel et des expositions plus faibles chez les patients de poids corporel plus élevé, cependant, le poids corporel n'a pas été corrélé à la réponse individuelle mesurée par le changement du score AIMS total à la semaine 12 du traitement.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l' α -HTBZ deutérée et de la β -HTBZ deutérée. Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, l'effet de l'insuffisance rénale sur les expositions pharmacocinétiques de la (α + β)-HTBZ deutérée totale est négligeable. Étant donné que la principale voie d'élimination des métabolites actifs n'est pas rénale, il est peu probable que les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit son degré, soient exposés à des concentrations excessives de deutétabénazine et de ses métabolites actifs.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la deutétabénazine et de ses métabolites actifs n'a pas été étudié. Étant donné que la deutétabénazine est largement métabolisée dans le foie et en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition systémique, l'utilisation de la deutétabénazine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Métaboliseurs lents du CYP2D6

Bien que la pharmacocinétique de la deutétabénazine et de ses métabolites n'ait pas été systématiquement évaluée chez les patients qui n'expriment pas l'enzyme CYP2D6 métabolisant le médicament, les données chez les sujets sains qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 montrent que l'exposition à l' α -HTBZ deutérée et à la β -HTBZ deutérée serait augmentée de façon similaire à la prise d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 (exposition maximale multipliée par 2 et exposition totale multipliée approximativement par 4) (voir rubriques 4.2 et 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Après 4 semaines d'administration (nécropsie intermédiaire) dans une étude toxicologique de 3 mois sur la deutétabénazine chez le rat, des cas d'arrêt du cycle œstral en phase pro-œstrale (pré-ovulatoire) et d'hyperplasie mammaire chez les femelles à des expositions similaires à celles attendues chez les patients ont été observés. Ceux-ci étaient probablement des conséquences physiologiques de la réduction de la dopamine dans le SNC et d'une désinhibition concomitante de la prolactine. Dans cette étude, les changements liés au SNC, y compris les tremblements intermittents, la fermeture partielle des yeux, les changements d'activité et les spasmes de l'oreille, qui ont été observés à des doses cliniquement pertinentes, avec une exposition subclinique à certains métabolites majeurs, étaient probablement associés à une déplétion des réserves de neurotransmetteurs monoaminergiques. Les rats mâles de l'étude de 3 mois, à des expositions à la deutétabénazine

légèrement inférieures aux niveaux d'exposition clinique, ont montré un effet indésirable, à savoir une diminution de la prise de poids corporel..

Aucune étude toxicologique n'a été réalisée avec la deutétabénazine sur des espèces autres que les rongeurs. Cependant, les observations d'une étude toxicologique d'un autre inhibiteur du VMAT2 (tétabénazine) administré par voie orale à des chiens pendant 9 mois ont révélé des effets pharmacologiques liés au SNC similaires à ceux observés chez les rats, notamment une hypoactivité, une léthargie, un strabisme ou une fermeture des yeux, à des doses associées à des expositions aux principaux métabolites humains inférieures aux niveaux d'exposition clinique.

La deutétabénazine et ses principaux métabolites actifs, l' α -HTBZ deutérée et la β -HTBZ deutérée, ne se sont pas avérés génotoxiques au cours de tests standard *in vitro*, et le traitement par la deutétabénazine a entraîné une réponse négative concernant la formation de micronoyaux au niveau de la moelle osseuse chez la souris.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée avec la deutétabénazine.

La deutétabénazine n'a pas eu d'effet sur le développement embryofœtal lorsqu'elle a été administrée à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour, ce qui correspond à des niveaux d'exposition (ASC) 119 fois plus élevés que chez les patients recevant la dose maximale recommandée. Les niveaux d'exposition (ASC) à l' α -HTBZ deutérée étaient comparables et les métabolites de la β -HTBZ deutérée étaient légèrement inférieurs aux niveaux des métabolites chez l'Homme à la dose maximale recommandée.

Aucune étude de développement embryofœtal chez des espèces autres que des rongeurs, ni aucune étude de fertilité et de développement pré- et postnatal chez une espèce de rongeurs n'ont été menées avec la deutétabénazine.

La tétabénazine n'a pas eu d'effet sur le développement embryofœtal lorsqu'elle a été administrée à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse à des doses orales allant jusqu'à 60 mg/kg/jour.

Lorsque la tétabénazine a été administrée par voie orale à des rates gravides (5, 15 et 30 mg/kg/jour) du début de l'organogenèse jusqu'à la période de lactation, une augmentation des mortinaissances et de la mortalité postnatale de la progéniture a été observée à 15 et 30 mg/kg/jour, et un retard de maturation des petits a été observé à toutes les doses. Aucune dose sans effet n'a été identifiée pour la toxicité développementale pré- et postnatale chez le rat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Butylhydroxyanisole (E 320)
Butylhydroxytoluène (E 321)
Macrogol haute masse moléculaire 200K
Macrogol haute masse moléculaire 5000K
Hypromellose 2910
Chlorure de sodium
Rouge allura AC (E 129)
Stéarate de magnésium
Acétate de cellulose
Macrogol 3350
Hydroxypropylcellulose

Pelliculage

Poly(alcool vinylique)
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Austedo 12 mg
Carmin d'indigo (E 132)
Austedo 24 mg
Carmin d'indigo (E 132)
Rouge allura AC (E 129)
Austedo 30 mg
Jaune orangé S (E 110)
Austedo 36 mg
Carmin d'indigo (E 132)
Jaune orangé S (E 110)
Rouge allura AC (E 129)
Austedo 42 mg
Jaune orangé S (E 110)
Rouge allura AC (E 129)
Austedo 48 mg
Rouge allura AC (E 129)

Encre d'impression

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E 172)
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (pack d'initiation du traitement)
2 ans

Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée (pack d'entretien)
3 ans

Austedo, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (packs d'entretien)
2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (pack d'initiation du traitement)
À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (packs d'entretien)
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PCTFE/PVC-Aluminium

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (pack d'initiation du traitement)

Pack de 42 comprimés à libération prolongée contenant deux étuis portefeuilles, l'un de 21 (7 × 12 mg, 7 × 24 mg, 7 × 30 mg) et l'autre de 21 (7 × 36 mg, 7 × 42 mg, 7 × 48 mg) comprimés à libération prolongée.

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (packs d'entretien)
Packs de 28 et 84 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (pack d'initiation du traitement)

EU/1/25/1956/001

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (packs d'entretien)

EU/1/25/1956/002 - 24 mg (28 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/003 - 24 mg (84 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/004 - 30 mg (28 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/005 - 30 mg (84 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/006 - 36 mg (28 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/007 - 36 mg (84 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/008 - 42 mg (28 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/009 - 42 mg (84 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/010 - 48 mg (28 comprimés à libération prolongée)

EU/1/25/1956/011 - 48 mg (84 comprimés à libération prolongée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80,
Kraków, 31-546
Pologne

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
République tchèque

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE du pack d'initiation du traitement (42 comprimés, semaine 1-6), contenant deux étuis portefeuilles

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 12 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg ou 48 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Austedo 12 mg/24 mg/48 mg contient du rouge allura AC (E 129). Austedo 30 mg/36 mg/42 mg contient du rouge allura AC (E 129) et du jaune orangé S (E 110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

Pack d'initiation du traitement

42 comprimés à libération prolongée

Chaque boîte de 42 comprimés à libération prolongée contient deux étuis portefeuilles, l'un de 21 (7 x 12 mg, 7 x 24 mg, 7 x 30 mg) et l'autre de 21 (7 x 36 mg, 7 x 42 mg, 7 x 48 mg) comprimés à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

| |
|---------------------------------------|
| 16. INFORMATIONS EN BRAILLE |
|---------------------------------------|

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg

| |
|---|
| 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D |
|---|

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

| |
|---|
| 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS |
|---|

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI PORTEFEUILLE du pack d'initiation du traitement (21 comprimés, semaine 1-3)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 12 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg, 24 mg ou 30 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Austedo 12 mg/24 mg contient du rouge allura AC (E 129). Austedo 30 mg contient du rouge allura AC (E 129) et du jaune orangé S (E 110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

21 (7 x 12 mg, 7 x 24 mg, 7 x 30 mg) comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

Semaine 1, Semaine 2, Semaine 3

| Semaine 1 | Semaine 2 | Semaine 3 |
|-----------|-----------|-----------|
| 12 mg | 24 mg | 30 mg |
| 12 mg | 24 mg | 30 mg |
| 12 mg | 24 mg | 30 mg |
| 12 mg | 24 mg | 30 mg |
| 12 mg | 24 mg | 30 mg |
| 12 mg | 24 mg | 30 mg |
| 12 mg | 24 mg | 30 mg |

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

| |
|---------------------------------------|
| 16. INFORMATIONS EN BRAILLE |
|---------------------------------------|

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg

| |
|---|
| 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D |
|---|

| |
|---|
| 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS |
|---|

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE du pack d'initiation du traitement (21 comprimés, semaine 1-3), à l'intérieur de l'étui portefeuille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 12 mg
Austedo 24 mg
Austedo 30 mg
deutetrabenazine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI PORTEFEUILLE du pack d'initiation du traitement (21 comprimés, semaine 4-6)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 36 mg, 42 mg ou 48 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Austedo 48 mg contient du rouge allura AC (E 129). Austedo 36 mg/42 mg contient du rouge allura AC (E 129) et du jaune orangé S (E 110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

21 (7 x 36 mg, 7 x 42 mg, 7 x 48 mg) comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

Semaine 4, Semaine 5, Semaine 6

| Semaine 4 | Semaine 5 | Semaine 6 |
|-----------|-----------|-----------|
| 36 mg | 42 mg | 48 mg |
| 36 mg | 42 mg | 48 mg |
| 36 mg | 42 mg | 48 mg |
| 36 mg | 42 mg | 48 mg |
| 36 mg | 42 mg | 48 mg |
| 36 mg | 42 mg | 48 mg |
| 36 mg | 42 mg | 48 mg |

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

| |
|---------------------------------------|
| 16. INFORMATIONS EN BRAILLE |
|---------------------------------------|

Austedo 36 mg, 42 mg, 48 mg

| |
|---|
| 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D |
|---|

| |
|---|
| 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS |
|---|

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE du pack d'initiation du traitement (21 comprimés,
semaine 4-6), à l'intérieur de l'étui portefeuille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 36 mg
Austedo 42 mg
Austedo 48 mg
deutetrabenazine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE (pack d'entretien)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 24 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du rouge allura AC (E 129). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée

84 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/002 - 28 comprimés à libération prolongée
EU/1/25/1956/003 - 84 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Austedo 24 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE (pack d'entretien)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE (pack d'entretien)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 30 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du rouge allura AC (E 129) et du jaune orangé S (E 110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée
84 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/004 - 28 comprimés à libération prolongée
EU/1/25/1956/005 - 84 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Austedo 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE (pack d'entretien)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE (pack d'entretien)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 36 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du rouge allura AC (E 129) et du jaune orangé S (E 110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée
84 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/006 - 28 comprimés à libération prolongée
EU/1/25/1956/007 - 84 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Austedo 36 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE (pack d'entretien)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE (pack d'entretien)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 42 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du rouge allura AC (E 129) et du jaune orangé S (E 110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée
84 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/008 - 28 comprimés à libération prolongée
EU/1/25/1956/009 - 84 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Austedo 42 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE (pack d'entretien)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE (pack d'entretien)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 48 mg de deutétrabénazine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du rouge allura AC (E 129). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée

84 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Avaler en entier, ne pas mâcher, écraser ou couper.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1956/010 - 28 comprimés à libération prolongée
EU/1/25/1956/011 - 84 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Austedo 48 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE (pack d'entretien)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Austedo 12 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 24 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 30 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 36 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 42 mg, comprimés à libération prolongée
Austedo 48 mg, comprimés à libération prolongée
deutétrabénazine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Austedo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Austedo
3. Comment prendre Austedo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Austedo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Austedo et dans quels cas est-il utilisé

Austedo est un médicament contenant la substance active deutétrabénazine. Il appartient à un groupe de médicaments qui traitent les troubles du système nerveux.

Ce médicament est utilisé chez l'adulte pour traiter la dyskinésie tardive modérée à sévère. Il s'agit d'une affection qui provoque des mouvements incontrôlables du visage, de la langue ou d'autres parties du corps, tels que des claquements de lèvres, tirer la langue et des mouvements anormaux involontaires des bras et des jambes, et qui peut se développer avec l'utilisation de certains médicaments.

Austedo diminue les mouvements incontrôlables associés à la dyskinésie tardive en réduisant la quantité de dopamine, une substance qui permet le transport de l'information nerveuse dans le cerveau.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Austedo

Ne prenez jamais Austedo

- si vous êtes allergique à la deutétrabénazine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous prenez :
 - de la réserpine (un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle) ;
 - un inhibiteur de la monoamine oxydase (un médicament utilisé pour traiter la dépression, la maladie de Parkinson ou les infections bactériennes) ;

- un autre médicament qui agit de la même manière qu'Austedo pour réduire vos mouvements incontrôlables.
(voir « Autres médicaments et Austedo », dans cette rubrique).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien **avant** de prendre Austedo

- si vous souffrez ou avez souffert de dépression ;
- si vous avez ou avez déjà eu un rythme cardiaque irrégulier ;
- si vous avez des antécédents familiaux d'une maladie cardiaque connue sous le nom de « syndrome du QT long congénital » (activité électrique anormale du cœur qui affecte son rythme) ;
- si vous avez un rythme cardiaque lent ;
- si vos analyses de sang révèlent de faibles taux de potassium ou de magnésium.

Consultez votre médecin immédiatement **pendant** que vous prenez Austedo

- si vous commencez à vous sentir triste, inutile, désespéré(e) ou incapable, ou que vous commencez à perdre l'envie de voir vos amis ou de faire des choses que vous aimiez faire (symptômes d'une dépression). Si ces symptômes ne s'améliorent pas, votre médecin pourrait envisager d'arrêter Austedo. Il peut être utile de demander à un parent ou à un ami proche d'informer immédiatement votre médecin s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète de changements dans votre comportement.
- si vous commencez à ressentir un essoufflement rapide, des palpitations (sensation de battements du cœur rapides ou irréguliers) ou que vous perdez connaissance. Il peut s'agir de symptômes d'un trouble du rythme cardiaque connu sous le nom d'« allongement de l'intervalle QTc ».
- si vous commencez à présenter des symptômes tels qu'une température élevée, une raideur musculaire, des sueurs, une baisse du niveau de conscience ou un rythme cardiaque très rapide ou irrégulier, une tension artérielle basse ou élevée. Il peut s'agir d'un syndrome malin des neuroleptiques, qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Arrêtez de prendre Austedo et consultez immédiatement votre médecin. Votre médecin traitera vos symptômes.
- si vous ressentez un besoin constant de bouger (akathisie) ou si vous avez des tremblements, une raideur musculaire et des mouvements lents (parkinsonisme). Votre médecin devra peut-être adapter votre dose ou arrêter votre traitement.

Consultez votre médecin si vous remarquez de nouveaux problèmes au niveau de la peau ou des yeux. La deutétrabénazine se lie aux tissus du corps qui contiennent de la mélanine (un pigment qui donne de la couleur à la peau et aux yeux). Cela peut éventuellement affecter ces tissus si le médicament est utilisé pendant longtemps.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Austedo chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Austedo

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas ce médicament si vous prenez déjà

- de la réserpine (un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle). Une fois que votre médecin a arrêté la réserpine, vous devez attendre au moins 20 jours après votre dernière dose de réserpine avant de commencer à prendre Austedo ;
- un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), par exemple :
 - moclobémide, tranlycypromine et isocarboxazide (médicaments utilisés pour traiter la dépression),
 - sélégiline, rasagiline et safinamide (médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson),
 - linézolide (médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes).

Une fois que votre médecin a arrêté l'IMAO, vous devez attendre au moins 14 jours après votre dernière dose d'IMAO avant de commencer à prendre Austedo ;

- un autre médicament qui agit de la même manière qu'Austedo pour réduire vos mouvements incontrôlables (par exemple, la tétrabénazine). Votre médecin prendra une décision et vous dira ce qu'il faut faire.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre

- des médicaments pour traiter :
 - certains problèmes mentaux ou comportementaux (par exemple, une psychose, comme l'halopéridol, la chlorpromazine, la ziprasidone, la promazine),
 - nausées et vomissements (par exemple, métoclopramide).Ces médicaments peuvent augmenter le risque de symptômes tels que tremblements, raideur musculaire et mouvements ralentis (appelés parkinsonisme), température élevée, raideur musculaire, pression artérielle basse ou élevée et diminution du niveau de conscience (appelée syndrome malin des neuroleptiques), ou envie constante de bouger (appelée akathisie).
- des médicaments qui peuvent influencer le rythme cardiaque (visible sur l'électrocardiogramme), également appelé allongement de l'intervalle QTc, par exemple des médicaments utilisés pour traiter :
 - un rythme cardiaque irrégulier (par exemple, quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol),
 - certains troubles mentaux ou comportementaux (par exemple, dérivés de la phénothiazine, pimozide, halopéridol, dropréridol, ziprasidone),
 - une dépression (par exemple, amitriptyline, citalopram, escitalopram),
 - des infections bactériennes, fongiques ou autres infections microbiennes (par exemple, fluoroquinolones, dérivés de triazole (par exemple, voriconazole), érythromycine IV, pentamidine, médicaments antipaludiques),
 - allergies (par exemple, mizolastine, hydroxyzine) ;
- les médicaments ayant un effet sédatif, par exemple les médicaments :
 - pour traiter les affections allergiques (par exemple, diphenhydramine, dimenhhydrinate) ;
 - pour vous aider à dormir ou à vous calmer (par exemple, midazolam, diazépam, lorazépam) ;
 - pour traiter une douleur sévère (par exemple, oxycodone, buprénorphine) ;
 - pour traiter l'hypertension artérielle (par exemple, clonidine, moxonidine) ;
 - pour traiter une dépression (par exemple, mirtazapine, amitriptyline, trazodone) ;
 - pour traiter certains problèmes mentaux ou comportementaux (par exemple, prométhazine, chlorprothixène).

Ces médicaments peuvent augmenter la sédation et la somnolence qui pourraient être provoquées par Austedo.

- les médicaments pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (par exemple, quinidine) ou la dépression (par exemple, paroxétine, fluoxétine et bupropion). Ces médicaments peuvent interférer avec la décomposition de la deutétabénazine. Votre médecin pourrait diminuer votre dose d'Austedo ;
- les médicaments pour traiter la maladie de Parkinson (par exemple, la lévodopa) et les médicaments qui agissent de manière similaire à la lévodopa (notamment ceux qui sont également utilisés pour traiter la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos, comme le pramipexole, le ropinirole). Ces médicaments peuvent diminuer l'effet d'Austedo.

Austedo avec de l'alcool

Il n'est pas recommandé de consommer de l'alcool pendant un traitement par Austedo, car cela peut augmenter l'effet sédatif et la somnolence qui pourraient être provoqués par ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Austedo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

On ignore si la deutétabénazine passe dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu. Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous pouvez prendre Austedo pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Austedo peut entraîner une somnolence. Par conséquent, vous ne devez pas effectuer d'activités nécessitant une vigilance mentale, telles que la conduite d'un véhicule à moteur ou l'utilisation de machines dangereuses, tant que vous n'êtes pas sous votre dose d'entretien d'Austedo et que vous ne savez pas comment le médicament vous affecte.

Austedo contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à libération prolongée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Austedo contient du jaune orangé S et/ou du rouge allura AC (voir rubrique 6 « Ce que contient Austedo »).

Peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Austedo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin décidera de la dose qui vous convient.

Lorsque vous commencerez à prendre Austedo, vous recevrez un pack d'initiation du traitement que votre médecin utilisera pour augmenter progressivement votre dose. La dose initiale du traitement est de 12 mg une fois par jour pendant une semaine. Après cela, la dose doit être augmentée à 24 mg une fois par jour pendant une autre semaine. Ensuite, la dose peut être ajustée chaque semaine si nécessaire, en augmentant de 6 mg à chaque fois, jusqu'à ce que vous ayez atteint une dose qui contrôle efficacement vos symptômes et qui est bien tolérée. Cela sera votre dose d'entretien (généralement entre 24 mg et 48 mg par jour).

Consultez votre médecin si vos symptômes s'aggravent ou que des effets indésirables apparaissent.

Les comprimés à libération prolongée sont destinés à une administration orale et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, sans être mâchés, écrasés ou coupés.

Le comprimé ne se dissout pas complètement après que toute la substance active a été libérée et, parfois, l'enveloppe du comprimé peut apparaître dans vos selles. Cela est normal.

Si vous avez pris plus d'Austedo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose prescrite, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche immédiatement. Vous pouvez présenter des symptômes tels que somnolence, augmentation des mouvements, fatigue, difficultés à rester assis ou debout (agitation), impatience, difficultés à vous endormir et à rester endormi(e), pensées ou idées suicidaires.

Si vous oubliez de prendre Austedo

Si vous avez oublié de prendre votre dose quotidienne pendant un jour ou plusieurs jours consécutifs (mais pas plus de 7 jours), prenez votre dose actuelle le jour suivant. Contactez votre médecin en cas d'inquiétude ou si vous n'êtes pas sûr(e) de ce qu'il faut faire. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez oublié de prendre votre dose quotidienne pendant plus d'une semaine, demandez à votre médecin comment reprendre votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Veillez contacter votre médecin immédiatement si vous commencez à vous sentir triste, inutile, désespéré(e) ou incapable, ou que vous commencez à perdre l'envie de voir vos amis ou de faire des choses que vous aimiez faire. Il s'agit de symptômes de la dépression ou de la dysthymie, qui peuvent être fréquents (ils peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- Somnolence

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Infection des parties du corps qui recueillent et évacuent l'urine, comme la vessie (infection des voies urinaires)
- Inflammation du nez et de la gorge (rhinopharyngite)
- Sensation d'anxiété
- Difficultés à dormir (insomnie)
- Difficultés à rester debout ou assis (agitation)
- Impatience
- Besoin constant de bouger (akathisie)
- Diarrhée
- Constipation
- Sécheresse de la bouche
- Fatigue
- Bleus (contusions)

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Symptômes moteurs similaires à ceux de la maladie de Parkinson, tels que tremblements, raideur musculaire et mouvements lents (parkinsonisme)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Austedo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg, comprimés à libération prolongée (pack d'initiation du traitement)

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg et 48 mg, comprimés à libération prolongée (packs d'entretien)
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Austedo

- La substance active est la deutétrabénazine.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg ou 48 mg de deutétrabénazine.
- Les autres composants sont
 - Comprimé : butylhydroxyanisole (E 320) ; butylhydroxytoluène (E 321) ; macrogol à masse moléculaire élevée 200K ; macrogol à masse moléculaire élevée 5000K ; hypromellose 2910 ; chlorure de sodium ; rouge allura AC (E 129) ; stéarate de magnésium ; acétate de cellulose ; macrogol 3350 ; hydroxypropylcellulose.
 - Pelliculage : poly(alcool vinylique) ; dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350 ; talc.
 - Austedo 12 mg* : carmin d'indigo (E 132)
 - Austedo 24 mg* : carmin d'indigo (E 132), rouge allura AC (E 129)
 - Austedo 30 mg* : jaune orangé S (E 110)
 - Austedo 36 mg* : carmin indigo (E 132) ; jaune orangé S (E 110) ; rouge allura AC (E 129)
 - Austedo 42 mg* : jaune orangé S (E 110), rouge allura AC (E 129)
 - Austedo 48 mg* : rouge allura AC (E 129).Voir rubrique 2 « Austedo contient du jaune orangé S et/ou du rouge allura AC ».
 - Encre d'impression : gomme laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol.

Comment se présente Austedo et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés à libération prolongée Austedo 12 mg sont ronds, bleus, pelliculés, d'un diamètre d'environ 9 mm, et comportent la mention « Q12 » imprimée à l'encre noire sur une face.
Les comprimés à libération prolongée Austedo 24 mg sont ronds, violets, pelliculés, d'un diamètre d'environ 9 mm, et comportent la mention « Q24 » imprimée à l'encre noire sur une face.
Les comprimés à libération prolongée Austedo 30 mg sont ronds, orange clair, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q30 » imprimée à l'encre noire sur une face.
Les comprimés à libération prolongée Austedo 36 mg sont ronds, violet clair, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q36 » imprimée à l'encre noire sur une face.
Les comprimés à libération prolongée Austedo 42 mg sont ronds, orange, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q42 » imprimée à l'encre noire sur une face.
Les comprimés à libération prolongée Austedo 48 mg sont ronds, roses, pelliculés, d'un diamètre d'environ 10 mm, et comportent la mention « Q48 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Pack d'initiation du traitement

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg est disponible en boîte de 42 comprimés à libération prolongée contenant deux étuis porte-feuilles, l'un de 21 (7 x 12 mg, 7 x 24 mg, 7 x 30 mg) et l'autre de 21 (7 x 36 mg, 7 x 42 mg, 7 x 48 mg) comprimés à libération prolongée.

Packs d'entretien

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg est disponible en boîtes de 28 et 84 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Allemagne

Fabricant

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80,
Kraków, 31-546
Pologne

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
République tchèque

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.