

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Austedo 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg deutetrabenazina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,32 mg bojila allura red AC.

Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 24 mg deutetrabenazina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,94 mg bojila allura red AC.

Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg deutetrabenazina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,45 mg bojila allura red AC i 0,14 mg bojila sunset yellow FCF.

Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 36 mg deutetrabenazina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,70 mg bojila allura red AC i 0,03 mg bojila sunset yellow FCF.

Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 42 mg deutetrabenazina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1,21 mg bojila allura red AC i 1,17 mg bojila sunset yellow FCF.

Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 48 mg deutetrabenazina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,83 mg bojila allura red AC.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Austedo 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su okrugle, plave, obložene filmom, promjera približno 9 mm i s oznakom „Q12“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.

Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su okrugle, ljubičaste, obložene filmom, promjera približno 9 mm i s oznakom „Q24“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.

Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su okrugle, svijetlo narančaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q30“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.

Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su okrugle, svijetlo ljubičaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q36“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.

Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su okrugle, narančaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q42“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.

Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Tablete su okrugle, ružičaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q48“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Austedo je indiciran za liječenje umjerene do teške tardivne diskinezije u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Uvođenje i titraciju lijeka Austedo treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja kretanja prouzročenih lijekom.

Doziranje

Doziranje lijeka Austedo treba odrediti za svakog bolesnika pojedinačno na temelju odgovarajućeg smanjenja simptoma tardivne diskinezije i podnošljivosti lijeka.

Liječenje treba započeti dozom od 12 mg koja se uzima jednom dnevno tijekom jednog tjedna. Zatim je dozu potrebno povisiti na 24 mg jednom dnevno tijekom drugog tjedna. Nakon tog drugog tjedna preporučuje se dozu titrirati u tjednim intervalima, s povećanjima od 6 mg jednom dnevno, na temelju smanjenja simptoma tardivne diskinezije i podnošljivosti. Djelotvornim se smatra raspon doza od 24 mg do 48 mg. Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 48 mg.

U bolesnika koji primaju jake inhibitore CYP2D6 ili onih koji su spori metabolizatori CYP2D6, dnevna doza deutetrabenazina ne smije prelaziti 36 mg (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Odluku o nastavku liječenja deutetrabenazinom treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno. Liječenje se može nastaviti sve dok se opaža terapijska korist, a bolesnik podnosi liječenje. Liječenje deutetrabenazinom može se obustaviti bez potrebe za postupnim smanjenjem doze.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti uzimati doze tijekom manje od tjedan dana, liječenje se može nastaviti u trenutačno važećoj dozi. Ako bolesnik propusti uzimati doze tijekom više od tjedan dana, liječenje lijekom Austedo treba ponovno započeti u dozi od 12 mg jednom dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

O primjeni deutetabenazina u bolesnika u dobi ≥ 65 godina dostupni su ograničeni podaci. Prema rezultatima analize populacijske farmakokinetike, prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena deutetabenazina kontraindicirana je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji nema relevantne primjene lijeka Austedo za indikaciju tardivne diskinezije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete s produljenim oslobađanjem mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Da bi se sačuvala svojstva produljenog oslobađanja, tablete se moraju progutati cijele s vodom, a ne žvakati, drobiti ili lomiti.

Djelatna tvar nalazi se unutar ovojnice koja se ne može apsorbirati i izrađena je tako da se djelatna tvar oslobađa kontroliranom brzinom. Ovojnica tablete eliminira se iz tijela. Bolesnike treba upozoriti da će povremeno u svojoj stolici možda uočiti nešto što izgleda poput tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Istodobno liječenje rezerpinom (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje drugim inhibitorima vezikularnog prijenosnika monoamina 2 (engl. *vesicular monoamine transporter 2*, VMAT2) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Depresija

Deutetabenazin može uzrokovati depresiju ili pogoršati postojeću depresiju (vidjeti dio 4.8). Zbog mogućeg razvoja takvih nuspojava, bolesnike je potrebno pomno pratiti. Bolesnike i njihove njegovatelje treba upoznati s tim rizikom i upozoriti ih da o svemu što ih brine odmah obavijeste svoje liječnike. Ako se depresija ne povuče, valja razmotriti mogućnost trajnog prestanka liječenja deutetabenazinom.

Produljenje QTc intervala

Deutetrabenazin može produljiti QTc interval, ali kad se deutetrabenazin primjenjuje unutar preporučenog raspona doza, stupanj produljenja QTc intervala nije klinički značajan (vidjeti dio 5.1). Deutetrabenazin treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.5) i u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala, bradikardijom, hipokalijemijom, hipomagnezijemijom ili srčanim aritmijama u anamnezi.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Postoji potencijalni rizik od NMS-a povezan s lijekovima koji smanjuju dopaminergičku transmisiju (vidjeti dio 4.5). Glavni simptomi NMS-a su mentalne promjene, rigiditet, hipertermija, autonomna disfunkcija i povišene razine kreatin fosfokinaze. U slučaju sumnje na NMS potrebno je odmah trajno prestati s primjenom deutetrabenazina i započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Akatizija, agitacija i nemir

Deutetrabenazin može povećati rizik od akatizije, agitacije i nemira u bolesnika s tardivnom diskinezijom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji se liječe deutetrabenazinom potrebno je pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma nemira i agitacije, jer to mogu biti pokazatelji razvoja akatizije. Ako se u bolesnika tijekom liječenja deutetrabenazinom razvije akatizija, dozu je potrebno sniziti; nekim će bolesnicima možda trebati trajno obustaviti terapiju.

Somnolencija

Somnolencija je vrlo česta nuspojava koja ograničava dozu deutetrabenazina (vidjeti dio 4.8), pa je bolesnike potrebno upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili strojevima (vidjeti dio 4.7). Zbog mogućih aditivnih učinaka, bolesnike je potrebno upozoriti i na to da budu oprezni kada u kombinaciji s deutetrabenazinom uzimaju druge sedative ili alkohol (vidjeti dio 4.5).

Parkinsonizam

U bolesnika s tardivnom diskinezijom deutetrabenazin može uzrokovati parkinsonizam (vidjeti dio 4.8). Ako bolesnik razvije parkinsonizam, potrebno je sniziti dozu deutetrabenazina i, u slučaju da se parkinsonizam ne povuče, razmotriti trajni prestanak liječenja.

Vezivanje na tkiva koja sadrže melanin

Budući da se deutetrabenazin ili njegovi metaboliti vezuju na tkiva koja sadrže melanin (npr. koža i oči), s vremenom se može akumulirati u tim tkivima. Time se povećava mogućnost da nakon duže primjene deutetrabenazin u tim tkivima uzrokuje toksičnost. Klinička važnost vezivanja deutetrabenazina na tkiva koja sadrže melanin nije poznata.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži bojila sunset yellow FCF i/ili allura red AC koja mogu uzrokovati alergijsku reakciju (vidjeti dio 2.).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rezerpin

Deutetrabenazin i rezerpin ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3). Rezerpin se ireverzibilno veže na VMAT2, a trajanje njegovog učinka iznosi nekoliko dana. Nakon što se prestane

s primjenom rezerpina, mora proteći najmanje 20 dana prije nego što se započne s primjenom deutetabenazina. Liječnici koji propisuju lijek moraju pričekati da se diskinezija ponovno pojavi prije nego što primijene deutetabenazin, kako bi se smanjio rizik od predoziranja i velike deplecije serotonina i noradrenalina u središnjem živčanom sustavu.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

Deutetabenazin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s nekim inhibitorom monoaminooksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitor*, MAOI) (npr. moklobemid, tranilcipromin, izokarboksazid, selegilin, razagilin, safinamid, linezolid) (vidjeti dio 4.3). Između prestanka primjene MAOI-ja i početka primjene deutetabenazina mora proći najmanje 14 dana.

Drugi inhibitori prijenosnika VMAT2

Deutetabenazin ne smiju primjenjivati bolesnici koji trenutačno uzimaju druge inhibitore prijenosnika VMAT2 (npr. tetraabenazin) (vidjeti dio 4.3). S primjenom deutetabenazina može se započeti dan nakon prestanka primjene tetraabenazina i to u dozi koja je približno pola dnevne doze tetraabenazina.

Lijekovi za koje je poznato da smanjuju dopaminergičku transmisiju

Budući da se istodobnom primjenom lijekova koji smanjuju dopaminergičku transmisiju (npr. haloperidol, klorpromazin, metoklopramid, ziprasidon, promazin) može povećati rizik od parkinsonizma, neuroleptičkog malignog sindroma i akatizije, preporučuje se oprez (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QTc interval

Deutetabenazin može produljiti QTc interval. Deutetabenazin treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.4). Primjeri lijekova koji produljuju QTc interval uključuju: antiaritmike klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) i klase III (npr. amiodaron, sotalol), antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, pimozid, haloperidol, droperidol, ziprasidon), tricikličke antidepresive (npr. amitriptilin), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (npr. citalopram, escitalopram), antimikrobne lijekove (npr. fluorokinoloni, derivati triazola (npr. vorikonazol), eritromicin i.v., pentamidin, antimalarike) i antihistaminike (npr. hidroksizin, mizolastin).

Alkohol ili drugi sedativni lijekovi

Ne preporučuje se istodobna primjena alkohola ili drugih sedativnih lijekova jer to može imati aditivne učinke i pogoršati sedaciju i somnolenciju (vidjeti dio 4.4). Primjeri sedativnih lijekova uključuju benzodiazepine (npr. midazolam, diazepam, lorazepam), antidepresive (npr. mirtazapin, amitriptilin, trazodon), antipsihotike (npr. prometazin, klorprotiksen), opioide (npr. oksikodon, buprenorfin), antihistaminike (npr. difenhidramin, dimenhidrinat) i antihipertenzive sa središnjim djelovanjem (npr. klonidin, moksonidin).

Jaki inhibitori CYP2D6

Pokazalo se da istodobna primjena jakih inhibitora CYP2D6, kao što su kinidin (antiaritmik i antimalarik) i paroksetin, fluoksetin i bupropion (antidepresivi) povećava sistemsku izloženost aktivnim dihidrometabolitima deutetabenazina. U prisutnosti jakog inhibitora CYP2D6 (paroksetin), sistemska izloženost pojedinačnim aktivnim metabolitima povećala se 1,9 puta za deuterirani α -dihidrotetabenazin [HTBZ] i 6,5 puta za deuterirani β -HTBZ, što je rezultiralo ukupnim povećanjem izloženosti aktivnim metabolitima, deuteriranom ukupnom ($\alpha + \beta$)-HTBZ-u od 3 puta (vidjeti dio 5.2). Kad se bolesnicima koji se održavaju na stabilnoj dozi deutetabenazina dodaje jaki inhibitor CYP2D6, može biti potrebno sniziti dozu deutetabenazina. U bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP2D6, dnevna doza deutetabenazina ne smije biti veća od 36 mg (vidjeti dio 4.2).

Levodopa i drugi dopaminergički lijekovi

Levodopa i drugi dopaminergički lijekovi (npr. pramipeksol, ropinirol) mogu smanjiti učinak deutetabenazina. Potreban je oprez ako se deutetabenazin primjenjuje s levodopom i drugim dopaminergičkim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni deutetabenazina u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti Austedo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se deutetabenazin/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja lijekom Austedo, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Utjecaj deutetabenazina na plodnost u ljudi i životinja nije procjenjivan. Peroralna primjena deutetabenazina ženama štakora rezultirala je narušenim ciklusom estrusa (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima primjene tetraabenazina u životinja, u ženki je opaženo produljenje ciklusa i kašnjenje u plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Deutetabenazin umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Deutetabenazin može uzrokovati somnolenciju; stoga je bolesnike koji se liječe deutetabenazinom potrebno upozoriti da se suzdrže od upravljanja vozilima ili rukovanja opasnim strojevima sve dok ne budu na dozi održavanja i saznaju kako lijek na njih djeluje (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave povezane s deutetabenazinom bile su somnolencija (11 %), dijareja, suha usta i umor (svaka po 9 %). Somnolencija se može češće pojaviti na početku i smanjiti s nastavkom liječenja.

Najozbiljnije nuspojave bile su depresija i distimični poremećaj (2 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti temelje se na sljedećoj podjeli: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za deutetabenazin zabilježene su sljedeće nuspojave (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	infekcija mokraćnog sustava
		nazofaringitis
Psihijatrijski poremećaji	Često	depresija*
		distimični poremećaj*
		anksioznost
		insomnija
		agitacija**
		nemir**
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	somnolencija
	Često	akatzija**
	Manje često	parkinsonizam
Poremećaji probavnog sustava	Često	dijareja
		konstipacija
		suha usta
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	kontuzija

*Preporučeni pojmovi depresija i distimični poremećaj grupirani su zbog izračuna učestalosti.

**Preporučeni pojmovi agitacija, nemir i akatzija grupirani su zbog izračuna učestalosti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

S dozama višim od preporučene maksimalne dnevne doze od 48 mg iskustvo je ograničeno. Izolirani slučajevi predoziranja deutetrabenazinom (doze do 240 mg na dan) zabilježeni su u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet i literaturi. Najčešće zabilježeni simptomi bili su somnolencija, poremećaji pokreta, umor, agitacija i nemir, insomnija i suicidalna ideacija. Jedan dodatni slučaj opisan u literaturi odnosio se na bolesnika koji je uzeo 720 mg i u kojega se pojavila toksična encefalopatija, diskinezija i psihomotorička hiperaktivnost.

U slučaju pojave simptoma koji upućuju na predoziranje, preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se uočili znakovi i simptomi štetnih događaja i prema potrebi započelo odgovarajuće simptomatsko liječenje. Uvijek je potrebno uzeti u obzir moguće djelovanje više lijekova. Specifični antidot nije poznat. Nije vjerojatno da će prisilna diureza i dijaliza biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX16.

Mehanizam djelovanja

Deutetrabenazin i glavni cirkulirajući metaboliti (deuterirani α -HTBZ i deuterirani β -HTBZ), reverzibilni su inhibitori prijenosnika VMAT2, što rezultira smanjenim preuzimanjem monoamina u sinaptičke vezikule i deplecijom pričuva monoamina u dopaminergičkim regijama (npr. strijatum i

korteks) mozga (vidjeti dio 5.2 „Distribucija“). Iako je točan mehanizam djelovanja kojim deutetabenazin uzrokuje svoje učinke u liječenju tardivne diskinezije nepoznat, smatra se da je povezan s njegovim utjecajem kao depletora monoamina (kao što su dopamin, serotonin, norepinefrin i histamin) iz krajeva živaca.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

Kod primjene maksimalne preporučene doze deutetabenazin ne produljuje QTc interval u klinički relevantnoj mjeri. Analiza izloženosti i odgovora s obzirom na produljenje QTc intervala provedena za ispitivanje s ekstenzivnim, intermedijarnim i sporim metabolizatorima CYP2D6, pokazala je da se klinički relevantan učinak može isključiti pri izloženostima kod dnevnih doza deutetabenazina od 24 i 48 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost deutetabenazina procijenjena je u dva 12-tjedna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja provedena u odraslih bolesnika s tardivnom diskinezijom koji su imali neugodne simptome ili su im simptomi uzrokovali funkcionalno oštećenje (n = 335). Ta su ispitivanja uključivala bolesnike s umjerenim do teškim abnormalnim pokretima na temelju rezultata za česticu 8 na ljestvici abnormalnih nevoljnih motoričkih pokreta (engl. *Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS) i rezultata ≥ 6 za ukupni motorički rezultat na ljestvici AIMS (na temelju čestica od 1 do 7). Uključeni bolesnici imali su u anamnezi primjenu antagonista dopaminskih receptora (npr. antipsihotika, metoklopramida) tijekom najmanje 3 mjeseca (ili 1 mjesec za bolesnike u dobi od 60 i više godina), bili su psihijatrijski stabilni i psihoaktivni lijekovi im nisu mijenjani najmanje 30 dana (45 dana u slučaju antidepresiva). Osnovna bolest prisutna kao komorbiditet uključivala je shizofreniju / shizoafektivni poremećaj (n = 207, 62 %) poremećaj raspoloženja (n = 112, 33 %), ostalo (neurološke, psihijatrijske i gastrointestinalne bolesti; n = 15, 4 %) i nedostajući podatak (n = 1, < 1 %). S obzirom na istodobnu primjenu antagonista dopaminskih receptora, 75,5 % bolesnika bilo je na stabilnoj dozi antagonista dopaminskih receptora, dok 24,5 % bolesnika nije primalo antagonist dopaminskih receptora na početku. Mjera primarnog ishoda za djelotvornost u tim ispitivanjima bio je ukupni motorički rezultat na ljestvici AIMS (zbroj rezultata za čestice od 1 do 7, s rasponom bodova od 0 do 28).

Ispitivanje s fiksnom dozom (AIM-TD - ispitivanje 1)

Ispitivanje 1 bilo je 12-tjedno, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s fiksnom dozom provedeno u odraslih bolesnika s tardivnom diskinezijom. Ukupno 222 bolesnika bilo je randomizirano u jednu od četiri skupine: 12 mg deutetabenazina na dan, 24 mg deutetabenazina na dan, 36 mg deutetabenazina na dan ili peroralno primijenjen placebo. Ispitivanje je uključivalo 4-tjedno razdoblje povećavanja doze i 8-tjedno razdoblje terapije održavanja. Primjena deutetabenazina počela je u dozi od 12 mg na dan, a zatim se u tjednim intervalima povećavala za 6 mg na dan do ciljanih fiksnih doza od 12 mg, 24 mg ili 36 mg deutetabenazina na dan. Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su usporedive među skupinama. Srednja vrijednosti dobi bolesnika iznosila je 57 godina (raspon: od 21 do 81 godina), 24 % bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, 48 % bili su muškarci, a 79 % bijelci.

Deutetabenazin je pokazao statistički značajno i klinički važno poboljšanje u ukupnom rezultatu ljestvice AIMS u odnosu na početak u usporedbi s placebom u skupinama koje su primale dozu od 24 mg i 36 mg (vidjeti tablicu 2). Učinak se pokazao već u 2. tjednu i održao se tijekom razdoblja liječenja (vidjeti sliku 1).

Tablica 2: Poboljšanje ukupnog rezultata na ljestvici AIMS u ispitivanju 1

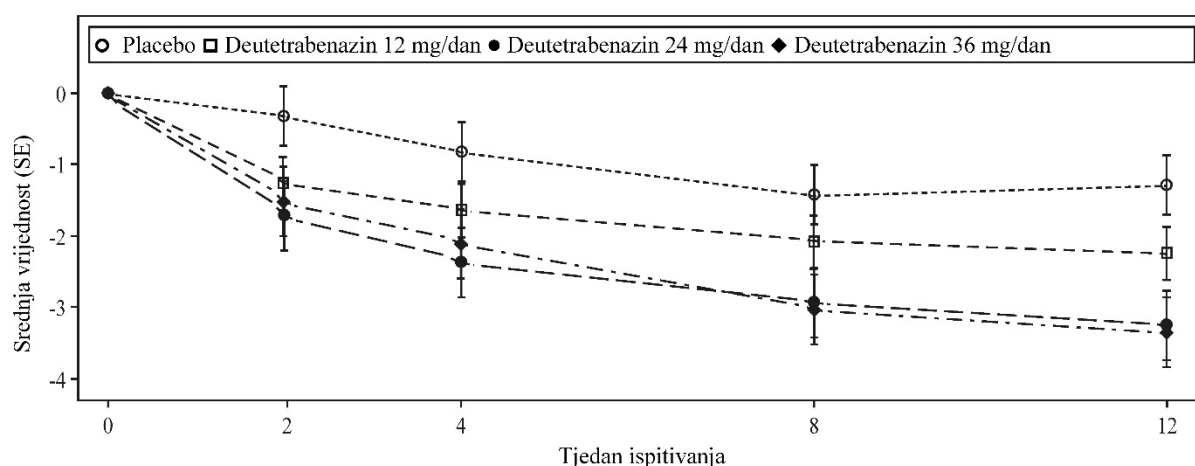
Mjera ishoda djelotvornosti	Placebo (n = 58)	Deutetabenazin 12 mg na dan (n = 60)	Deutetabenazin 24 mg na dan (n = 49)	Deutetabenazin 36 mg na dan (n = 55)
Ukupni rezultat na ljestvici AIMS				

Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	9,5 (2,71)	9,6 (2,40)	9,4 (2,93)	10,1 (3,21)
Promjena LS srednje vrijednosti u odnosu na početak (SE)	-1,4 (0,41)	-2,1 (0,42)	-3,2 (0,45)	-3,3 (0,42)
Učinak liječenja (95 % CI)		-0,7 (-1,84; 0,42)	-1,8 (-3,00; -0,63)	-1,9 (-3,09; -0,79)
p-vrijednost				0,001*

LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least-squares mean*); SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška (engl. *standard error*); CI = 2-strani 95 %-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

* Statistički značajna p-vrijednost prilagođena za multiplicitet za razliku u odnosu na placebo.

Slika 1: Srednja vrijednost promjene u ukupnom rezultatu ljestvice AIMS u odnosu na početak u ispitivanju 1



Ispitivanje s fleksibilnom dozom (ARM-TD - ispitivanje 2)

Ispitivanje 2 bilo je 12-tjedno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s fleksibilnom dozom provedeno u odraslih bolesnika s tardivnom diskinezijom. Ukupno 113 bolesnika primalo je dnevne doze placeba ili deutetrabenazina, počevši s dozom od 12 mg na dan s porastom doze u koracima od 6 mg na dan dopuštenim u tjednim intervalima sve dok nije postignuta odgovarajuća kontrola diskinezije, do pojave klinički značajne nuspojave ili dok nije dosegnuta maksimalna preporučena doza deutetrabenazina od 48 mg na dan. Ispitivanje je obuhvaćalo 6-tjedno razdoblje titracije doze i 6-tjedno razdoblje terapije održavanja. Srednja vrijednosti dobi bolesnika iznosila je 55 godina (raspon: od 25 do 75 godina), 14 % bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, 48 % bili su muškarci, a 70 % bijelci.

Prosječna doza deutetrabenazina na kraju liječenja iznosila je 38,3 mg na dan. Deutetrabenazin je pokazao statistički značajno i klinički važno poboljšanje u ukupnom rezultatu ljestvice AIMS u odnosu na početak u usporedbi s placebo (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3: Poboljšanje ukupnog rezultata na ljestvici AIMS u ispitivanju 2

Mjera ishoda djelotvornosti	Placebo (n = 57)	Deutetrabenazin 12 mg na dan – 48 mg na dan (n = 56)
Ukupni rezultat na ljestvici AIMS		
Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	9,6 (3,78)	9,7 (4,14)

Promjena LS srednje vrijednosti u odnosu na početak (SE)	-1,6 (0,46)	-3,0 (0,45)
Učinak liječenja (95 % CI)		-1,4 (-2,6; -0,2)
p-vrijednost		0,0188*

LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least-squares mean*); SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška (engl. *standard error*); CI = 2-strani 95 %-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

* Statistički značajna p-vrijednost prilagođena za multiplicitet za razliku u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja deutetribenazina u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje tardivne diskinezije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralnog doziranja deutetribenazin se brzo i ekstenzivno metabolizira u jetri u aktivne metabolite deuterirani α -HTBZ i deuterirani β -HTBZ, što rezultira niskim koncentracijama deutetribenazina u plazmi u usporedbi s aktivnim metabolitima.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene deutetribenazina, opseg apsorpcije iznosi najmanje 80 %.

Vršne koncentracije deutetribenazina i njegovih aktivnih metabolita (deuteriranog α -HTBZ-a i deuteriranog β -HTBZ-a) u plazmi dosegnute su unutar 3 sata nakon ponovljenog doziranja, a zatim slijede održani platoi u trajanju od nekoliko sati, što omogućuje 24-satni interval doziranja. Unos hrane ne utječe na apsorpciju.

Distribucija

Nakon primjene ^{14}C -deutetribenazina, vezivanje deutetribenazina, deuteriranog α -HTBZ-a i deuteriranog β -HTBZ-a na proteine u ljudskoj plazmi iznosi 82 %, 57 % odnosno 49 %, bez preferencijalnog vezanja ukupne radioaktivnosti na stanične komponente ljudske krvi.

U ispitivanju kvantitativnom autoradiografijom cijeloga tijela, jednokratna oralna doza

^{14}C -deutetribenazina ili ^{14}C -tetribenazina primijenjena štakorima rezultirala je sličnim omjerima u krvi i mozgu. Rezultati ispitivanja provedenog pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) u ljudi pokazali su da se nakon primjene ^{11}C -tetribenazina ili α -HTBZ-a intravenskom injekcijom, radioaktivnost brzo distribuira u mozak, s najvećim vezanjem u strijatumu, a najmanjim u korteksu. S deutetribenazinom nisu provedena ispitivanja PET-snimanjem u ljudi.

Prema populacijskom farmakokinetičkom modeliranju, prividni volumeni distribucije (V_c/F) deutetribenazina, deuteriranog α -HTBZ-a i deuteriranog β -HTBZ-a nakon peroralne primjene iznose 13 700 l, 490 l odnosno 860 l.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja s ljudskim mikrosomima jetre pokazala su ekstenzivnu biotransformaciju deutetribenazina, uglavnom karbonil reduktazom, na njegove glavne aktivne metabolite, deuterirani α -HTBZ i deuterirani β -HTBZ, koji se kasnije metaboliziraju prvenstveno putem CYP2D6, uz manji doprinos CYP1A2 i CYP3A4/5, čime nastaje nekoliko manjih metabolita.

Deutetribenazin i njegovi aktivni metaboliti ne inhibiraju niti ne induciraju nijedan od CYP enzima koji su ispitivani *in vitro* u klinički relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

U ispitivanju masene bilance provedenom u šest zdravih ispitanika, od 75 % do 86 % doze deutetrabenazina izlučilo se u urinu, dok je u stolici nađeno od 8 % do 11 % doze. Na izlučivanje urinom deuteriranog α -HTBZ-a i deuteriranog β -HTBZ-a odnosilo se, za svakog od njih, manje od 10 % primijenjene doze. Većina metabolita u urinu odnosila se na sulfate i konjugate glukuronida deuteriranog α -HTBZ-a i deuteriranog β -HTBZ-a, kao i na produkte oksidativnog metabolizma. Prema populacijskom farmakokinetičkom modeliranju, vrijednosti prividnog klirensa (CL/F) nakon peroralne primjene iznosile su za deutetrabenazin, deuterirani α -HTBZ i deuterirani β -HTBZ 11 750 l/h, 67 l/h odnosno 260 l/h; poluvijek je iznosio 11,4 h, 11 h odnosno 8,2 h. Deutetrabenazin i njegovi aktivni metaboliti nisu supstrati ili inhibitori ljudskih prijenosnika pretežno smještenih u jetri, crijevima, središnjem živčanom sustavu (SŽS) i bubrežima koji su ispitivani *in vitro* u klinički relevantnim koncentracijama.

Linearnost/nelinearnost

Proporcionalnost doza opažena je u rasponu doza od 12 mg do 48 mg.

Posebne populacije

Na temelju analiza populacijske farmakokinetike, spol, rasa i dob (18 - 64 godine) ne utječu vidljivo na farmakokinetiku deuteriranog α -HTBZ-a i deuteriranog β -HTBZ-a.

Dostupni su ograničeni podaci o farmakokinetici za bolesnike u dobi od 65 do 74 godine (približno 9 % bolesnika) i one u dobi od 75 do 84 godine (približno 1 % bolesnika). Za bolesnike starije od 85 godina nema dostupnih podataka. Stoga se za bolesnike starije od 65 godina ne mogu donijeti konačni zaključci u pogledu farmakokinetike.

Većina bolesnika bila je tjelesne težine od 50 kg do < 120 kg, a u klinička je ispitivanja bio uključen samo ograničen broj bolesnika tjelesne težine < 50 kg ili $\geq$ 120 kg. Analize populacijske farmakokinetike predviđaju da je izloženost deuteriranom α -HTBZ-u i deuteriranom β -HTBZ-u veća u bolesnika manje tjelesne težine, a manja u bolesnika veće tjelesne težine, međutim, tjelesna težina nije pokazala korelaciju s odgovorom pojedinačnih bolesnika mjerenim promjenom ukupnog rezultata na ljestvici AIMS u 12. tjednu liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima bi se procijenio učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku deuteriranog α -HTBZ-a i deuteriranog β -HTBZ-a. Prema analizama populacijske farmakokinetike, učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetičku izloženost ukupnom deuteriranom ($\alpha + \beta$)-HTBZ-u može se zanemariti. Budući da glavni put eliminacije aktivnih metabolita nije putem bubrega, nije vjerojatno da će bolesnici s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega biti izloženi prekomjernim koncentracijama deutetrabenazina i njegovih aktivnih metabolita.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku deutetrabenazina i njegovih aktivnih metabolita nije ispitivan. Budući da se deutetrabenazin ekstenzivno metabolizira u jetri, kao i zbog potencijalnog povećanja sistemske izloženosti, primjena deutetrabenazina kontraindicirana je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Spori metabolizatori CYP2D6

Iako se farmakokinetika deutetrabenazina i njegovih metabolita nije sustavno procjenjivala u bolesnika koji ne ekspimiraju enzim CYP2D6 koji metabolizira lijek, podaci dobiveni u zdravim ispitanika koji su spori metabolizatori enzima CYP2D6 pokazuju da bi se izloženost deuteriranom α -HTBZ-u i deuteriranom β -HTBZ-u povećala slično kao i kod uzimanja jakih inhibitora CYP2D6 (maksimalna izloženost povećala se 2 puta, a ukupna izloženost približno 4 puta) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon doziranja od 4 tjedna (interim autopsija) u 3-mjesečnom toksikološkom ispitivanju deutetrabenazina u štakora, opažen arrest ciklusa estrusa u proestrus (preovulatornoj) fazi i hiperplazija dojki u ženki pri izloženostima sličnima onima koje se očekuju u bolesnika, vjerojatno su bile fiziološke posljedice smanjenog dopamina u SŽS-u uz prisutnu dezinhibiciju prolaktina. Opažanja u ovom ispitivanju povezana sa SŽS-om, uključujući povremene tremore, djelomično zatvorene oči, promjene aktivnosti i trzanje ušiju, što je opaženo kod primjene klinički relevantnih doza, uz subkliničku izloženost nekim glavnim metabolitima, vjerojatno su povezana s deplecijom pričuva monoaminskih neurotransmitera. U ovom 3-mjesečnom ispitivanju, u mužjaka štakora pokazao se pri izloženostima deutetrabenazinu u dozama neznatno ispod kliničkih razina izloženosti štetan učinak manjeg povećanja tjelesne težine.

Toksikološka ispitivanja deutetrabenazina nisu provedena s neglodavcima. Međutim, opažanja iz toksikološkog ispitivanja drugog inhibitora VMAT2 (tetrabenazin) koji je peroralno primjenjivan psima tijekom 9 mjeseci pokazala su farmakološke učinke povezane sa SŽS-om slične onima u štakora, uključujući hipoaktivnost, letargiju, strabizam ili zatvorene oči kod primjene doza povezanih s izloženosti ljudi glavnim metabolitima u razinama manjim od razina kliničke izloženosti.

Deutetrabenazin i njegovi glavni aktivni metaboliti, deuterirani α -HTBZ i deuterirani β -HTBZ, nisu bili genotoksični u standardnoj bateriji *in vitro* testova, i liječenje deutetrabenazinom rezultiralo je u miševa negativnim odgovorom s obzirom na indukciju mikronukleusa u koštanoj srži.

S deutetrabenazinom nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Deutetrabenazin nije utjecao na embriofetalni razvoj kad se primjenjivao skotnim ženkama štakora u dozama do 30 mg/kg na dan, što odgovara razinama izloženosti (AUC) 119 puta većim od one u bolesnika pri maksimalnoj preporučenoj dozi. Razine izloženosti (AUC) za deuterirani α -HTBZ bile su slične, a za deuterirani β -HTBZ nešto niže od razine metabolita u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi.

S deutetrabenazinom nisu provedena ispitivanja embriofetalnog razvoja u neglodavaca, niti ispitivanja plodnosti i prenatalnog i postnatalnog razvoja u glodavaca.

Tetrabenazin nije utjecao na embriofetalni razvoj kad se primjenjivao skotnim ženkama kunića tijekom razdoblja organogeneze u oralnim dozama do 60 mg/kg na dan.

Kad se tetrabenazin peroralno primjenjivao skotnim ženkama štakora (5, 15 i 30 mg/kg na dan) od početka organogeneze do kraja razdoblja laktacije, opažen je porast mrtvorodenih i postnatalnog mortaliteta mladunčadi pri dozama od 15 i 30 mg/kg na dan, kao i zakašnjelo sazrijevanje mladunaca pri svim dozama. U pogledu prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti u štakora nije identificirana doza bez učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

butilhidroksianizol (E 320)
butilhidroksitoluen (E 321)
makrogol visoke molekulske mase 200 K
makrogol visoke molekulske mase 5000 K
hipromeloza 2910
natrijev klorid
bojilo allura red AC (E 129)

magnezijev stearat
celulozaacetat
makrogol 3350
hidroksipropilceluloza

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 3350
talk
Austedo 12 mg
bojilo indigo carmine (E 132)
Austedo 24 mg
bojilo indigo carmine (E 132)
bojilo allura red AC (E 129)
Austedo 30 mg
bojilo sunset yellow FCF (E 110)
Austedo 36 mg
bojilo indigo carmine (E 132)
bojilo sunset yellow FCF (E 110)
bojilo allura red AC (E 129)
Austedo 42 mg
bojilo sunset yellow FCF (E 110)
bojilo allura red AC (E 129)
Austedo 48 mg
bojilo allura red AC (E 129)

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E 172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranje za početak liječenja)
2 godine

Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranje za terapiju održavanja)
3 godine

Austedo 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranja za terapiju održavanja)
2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranje za početak liječenja)
Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranja za terapiju održavanja)

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC-aluminijski blisteri

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranje za početak liječenja)

Pakiranje od 42 tablete s produljenim oslobađanjem koje sadrži dvije kartice u ovitku, jednu s 21 (7 × 12 mg, 7 × 24 mg, 7 × 30 mg) i drugu s 21 (7 × 36 mg, 7 × 42 mg, 7 × 48 mg) tabletom s produljenim oslobađanjem.

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranja za terapiju održavanja)

Pakiranja od 28 i 84 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranje za početak liječenja)

EU/1/25/1956/001

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranja za terapiju održavanja)

EU/1/25/1956/002 – 24 mg (28 tableta s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/003 – 24 mg (84 tablete s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/004 – 30 mg (28 tableta s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/005 – 30 mg (84 tablete s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/006 – 36 mg (28 tableta s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/007 – 36 mg (84 tablete s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/008 – 42 mg (28 tableta s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/009 – 42 mg (84 tablete s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/010 – 48 mg (28 tableta s produljenim oslobađanjem)

EU/1/25/1956/011 – 48 mg (84 tablete s produljenim oslobađanjem)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za pakiranje za početak liječenja (42 tablete, 1. - 6. tjedan), sadrži dvije kartice u ovitku

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg ili 48 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Austedo 12 mg/24 mg/48 mg sadrži bojilo allura red AC (E 129). Austedo 30 mg/36 mg/42 mg sadrži bojila allura red AC (E 129) i sunset yellow FCF (E 110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

Pakiranje za početak liječenja

42 tablete s produljenim oslobađanjem

Jedno pakiranje od 42 tablete s produljenim oslobađanjem sadrži dvije kartice u ovitku, jednu s 21 (7 x 12 mg, 7 x 24 mg, 7 x 30 mg) i drugu s 21 (7 x 36 mg, 7 x 42 mg, 7 x 48 mg) tabletom s produljenim oslobađanjem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1956/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

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

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTICA U OVITKU za pakiranje za početak liječenja (21 tableta, 1- 3. tjedan)****1. NAZIV LIJEKA**

Austedo 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 12 mg, 24 mg ili 30 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Austedo 12 mg/24 mg sadrži bojilo allura red AC (E 129). Austedo 30 mg sadrži bojila allura red AC (E 129) i sunset yellow FCF (E 110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

21 (7 x 12 mg, 7 x 24 mg, 7 x 30 mg) tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

1. tjedan, 2. tjedan, 3. tjedan

1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan
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. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1956/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER za pakiranje za početak liječenja (21 tableta, 1. - 3. tjedan), u ovitku

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 12 mg
Austedo 24 mg
Austedo 30 mg
deutetrabenazine

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTICA U OVITKU za pakiranje za početak liječenja (21 tableta, 4. - 6. tjedan)****1. NAZIV LIJEKA**

Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 36 mg, 42 mg ili 48 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Austedo 48 mg sadrži bojilo allura red AC (E 129). Austedo 36 mg/42 mg sadrži bojila allura red AC (E 129) i sunset yellow FCF (E 110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

21 (7 x 36 mg, 7 x 42 mg, 7 x 48 mg) tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

4. tjedan, 5. tjedan, 6. tjedan

4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan
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. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1956/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Austedo 36 mg, 42 mg, 48 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER za pakiranje za početak liječenja (21 tableta, 4. - 6. tjedan), u ovitku

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 36 mg
Austedo 42 mg
Austedo 48 mg
deutetrabenazine

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 24 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo allura red AC (E 129) Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

28 tableta s produljenim oslobađanjem

84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1956/002 – 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/25/1956/003 – 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Austedo 24 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 30 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojila allura red AC (E 129) i sunset yellow FCF (E 110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

28 tableta s produljenim oslobađanjem
84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1956/004 – 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/25/1956/005 – 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Austedo 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (pakiranje za terapiju održavanja)****1. NAZIV LIJEKA**

Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 36 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojila allura red AC (E 129) i sunset yellow FCF (E 110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

28 tableta s produljenim oslobađanjem

84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1956/006 – 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/25/1956/007 – 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Austedo 36 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (pakiranje za terapiju održavanja)****1. NAZIV LIJEKA**

Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 42 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojila allura red AC (E 129) i sunset yellow FCF (E 110). Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

28 tableta s produljenim oslobađanjem
84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1956/008 – 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/25/1956/009 – 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Austedo 42 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 48 mg deutetrabenazina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo allura red AC (E 129) Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta s produljenim oslobađanjem

28 tableta s produljenim oslobađanjem

84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele, nemojte ih žvakati, drobiti ili lomiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1956/010 – 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/25/1956/011 – 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Austedo 48 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (pakiranje za terapiju održavanja)

1. NAZIV LIJEKA

Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Austedo 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem
deutetrabenazin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Austedo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Austedo
3. Kako uzimati Austedo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Austedo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Austedo i za što se koristi

Austedo je lijek koji sadrži djelatnu tvar deutetrabenazin. Pripada skupini lijekova za liječenje poremećaja živčanog sustava.

Ovaj se lijek koristi u odraslih za liječenje umjerene do teške tardivne diskinezije. To je stanje koje uzrokuje nekontrolirane pokrete lica, jezika ili drugih dijelova tijela, kao što su mljackanje, plaženje jezika i trzanje ili savijanje ruku i nogu, a oni se mogu pojaviti kod primjene određenih lijekova.

Austedo smanjuje nekontrolirane pokrete povezane s tardivnom diskinezijom tako što snižava količinu dopamina, tvari koja prenosi poruke u mozgu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Austedo

Nemojte uzimati Austedo

- ako ste alergični na deutetrabenazin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate tegoba s jetrom
- ako uzimate
 - rezerpin (lijek za liječenje visokog krvnog tlaka)
 - inhibitor monoaminoooksidaze (lijek za liječenje depresije, Parkinsonove bolesti ili bakterijskih infekcija)
 - drugi lijek koji djeluje slično kao Austedo kako bi se smanjili nekontrolirani pokreti (pogledajte „Drugi lijekovi i Austedo“ u ovom dijelu).

Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku **prije** nego uzmete Austedo

- ako imate ili ste imali depresiju
- ako imate ili ste imali nepravilan srčani ritam
- ako u obiteljskoj povijesti bolesti imate stanje srca poznato kao sindrom urođenog produljenja QT intervala (neuobičajena električna aktivnost srca koja utječe na njegov ritam)
- ako imate spore otkucaje srca
- ako krvne pretrage pokazuju da imate niske razine kalija ili magnezija.

Odmah se obratite liječniku **dok** uzimate Austedo

- ako se počnete osjećati tužno, bezvrijedno, beznadno ili bespomoćno ili počnete gubiti interes za susrete s prijateljima ili za stvari koje su Vas inače veselile (simptomi depresije). Ako se ti simptomi ne smanje, liječnik može razmisliti o tome da prestanete uzimati Austedo. Može Vam pomoći ako zamolite rođaka ili bliskog prijatelja da odmah obavijeste liječnika ako smatraju da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršava, ili ako su zabrinuti zbog promjena u Vašem ponašanju.
- ako počnete osjećati brzi nastup nedostatka zraka, lupanja srca (osjećaj brzih i nepravilnih srčanih otkucaja) ili gubitka svijesti. To mogu biti simptomi poremećaja srčanog ritma poznatog kao produljenje QTc intervala.
- ako počnete osjećati simptome kao što su visoka temperatura, ukočenost mišića, znojenje, snižena razina svijesti ili vrlo brze ili nepravilne srčane otkucaje, nizak ili visok krvni tlak. To je poznato kao neuroleptički maligni sindrom, koji može biti opasan za život. Prestanite uzimati Austedo i odmah se obratite liječniku. Liječnik će te simptome liječiti.
- ako se pojavi stanje u kojemu osjećate stalnu potrebu za kretanjem (akatzizija) ili se počnete tresti, osjećate ukočenost mišića i pokreti su Vam usporeni (parkinsonizam). Liječnik Vam možda treba prilagoditi dozu ili obustaviti liječenje.

Obratite se liječniku ako opazite nove tegobe s kožom ili očima. Deutetrabenazin se veže na tkiva u tijelu koja sadrže melanin (pigment koji daje boju koži ili očima). To bi moglo utjecati na ta tkiva ako se lijek dugotrajno uzima.

Djeca i adolescenti

Nema relevantne primjene lijeka Austedo u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Austedo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako već uzimate

- rezerpin (liječnik za liječenje visokog krvnog tlaka). Kada Vam liječnik obustavi primjenu rezerpina, poslije svoje zadnje doze rezerpina morate pričekati još najmanje 20 dana prije nego što smijete početi uzimati Austedo.
- inhibitor monoamino oksidaze (MAOI), npr.
 - moklobemid, tranilcipromin i izokarboksazid (lijekovi za liječenje depresije)
 - selegilin, razagilin i safinamid (lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti)
 - linezolid (liječnik za liječenje bakterijskih infekcija).

Kada Vam liječnik obustavi primjenu inhibitora monoamino oksidaze (MAOI), poslije svoje zadnje doze MAOI-a morate pričekati još najmanje 14 dana prije nego što smijete početi uzimati Austedo.

- drugi lijek koji djeluje slično kao Austedo na smanjenje nekontroliranih pokreta (npr. tetrabenazin). O tome će odlučiti liječnik i reći će Vam što trebate učiniti.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti

- lijekove za liječenje
 - nekih mentalnih problema ili problema koji se odnose na ponašanje (npr. psihoze, kao što su haloperidol, klorpromazin, ziprasidon, promazin)
 - mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid).

Ovi lijekovi mogu povećati rizik za pojavu simptoma kao što su tresenje, ukočenost mišića i usporeni pokreti (to se naziva parkinsonizam), visoka temperatura, ukočenost mišića, nizak ili visok krvni tlak i snižena razina svijesti (to se naziva neuroleptički maligni sindrom) ili neprestana potreba za kretanjem (to se naziva akatizija).

- lijekovi koji mogu utjecati na srčani ritam (vidljivo na elektrokardiogramu) što je poznato i kao produljenje QTc intervala, primjerice lijekovi za liječenje
 - nepravilnog srčanog ritma (npr. kinidin, dizopiramid, amiodaron, sotalol)
 - nekih mentalnih problema ili problema s ponašanjem (npr. derivati fenotiazina, pimoqid, haloperidol, droperidol, ziprasidon)
 - depresije (npr. amitriptilin, citalopram, escitalopram)
 - bakterijskih, gljivičnih ili drugih mikrobnih infekcija (npr. fluorokinoloni, derivati triazola (npr. vorikonazol), eritromicin i.v., pentamidin, antimalarici)
 - alergije (npr. mizolastin, hidroksizin)
 - lijekovi koji imaju sedacijski učinak, primjerice lijekovi
 - za liječenje alergijskih stanja (npr. difenhidramin, dimenhidrinat)
 - za pomoć u spavanju ili za smirivanje (npr. midazolam, diazepam, lorazepam)
 - za liječenje teških bolova (npr. oksikodon, buprenorfin)
 - za liječenje visokog krvnog tlaka (npr. klonidin, moksonidin)
 - za liječenje depresije (npr. mirtazapin, amitriptilin, trazodon)
 - za liječenje nekih mentalnih tegoba ili tegoba povezanih s ponašanjem (npr. prometazin, klorprotiksen)
- Ti lijekovi mogu pojačati sedaciju i pospanost koju može uzrokovati Austedo.
- lijekovi za liječenje nepravilnog srčanog ritma (npr. kinidin) ili depresije (npr. paroksetin, fluoksetin i bupropion). Ti lijekovi mogu ometati razgradnju deutetrabenazina. Liječnik Vam može sniziti dozu lijeka Austedo.
 - lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti (npr. levodopa) i lijekovi koji djeluju na sličan način kao levodopa (npr. također za liječenje Parkinsonove bolesti i sindroma nemirnih nogu, npr. pramipeksol, ropinirol). Ti lijekovi mogu oslabiti učinak lijeka Austedo.

Austedo i alkohol

Ne preporučuje se konzumirati alkohol dok se liječite lijekom Austedo, jer to može pojačati sedacijski učinak i pospanost koji mogu biti uzrokovani ovim lijekom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se koristiti Austedo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Nije poznato izlučuje li se deutetrabenazin u majčino mlijeko. Stoga se rizik za dojenčce ne može isključiti. Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o tome smijete li uzimati Austedo u razdoblju dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Austedo može uzrokovati pospanost. Stoga se nemojte baviti aktivnostima koje zahtijevaju mentalnu pozornost, kao što je upravljanje motornim vozilom ili rukovanje opasnim strojevima, sve dok ne budete na terapiji održavanja lijekom Austedo i saznate kako lijek na Vas djeluje.

Austedo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti s produljenim oslobađanjem, tj. zanemarive količine natrija.

Austedo sadrži bojila sunset yellow FCF i/ili allura red AC (pogledajte dio 6 „Što Austedo sadrži“)

Ovaj lijek može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Austedo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odlučiti koja je doza za Vas odgovarajuća.

Kada tek počnete uzimati Austedo, dobit ćete pakiranje za početak liječenja koje će liječnik upotrijebiti za postupno povećavanje Vaše doze. Liječenje počinje dozom od 12 mg jednom dnevno tijekom tjedan dana. Nakon toga dozu treba povećati na 24 mg jednom dnevno tijekom sljedećih tjedan dana. Doza se zatim može prilagođavati jednom tjedno, ako je potrebno, i to tako da se svaki put poveća za 6 mg, sve dok ne dosegnete dozu koja učinkovito kontrolira Vaše simptome i dobro se podnosi. To postaje Vaša doza terapije održavanja (obično između 24 mg i 48 mg na dan). Posavjetujte se s liječnikom ako se simptomi pogoršaju ili dobijete nuspojave.

Tablete s produljenim oslobađanjem namijenjene su za primjenu kroz usta i mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Tablete se moraju progutati cijele s vodom, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

Tableta se neće potpuno otopiti nakon što se iz nje oslobodi sva djelatna tvar, a ponekad se ovojnica tablete može pojaviti u stolici. To je normalno.

Ako uzmete više lijeka Austedo nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što je propisano, javite se odmah svom liječniku ili u najbližu bolnicu. Možete osjetiti simptome kao što su pospanost, pojačani pokreti, umor, teškoće pri mirnom sjedenju ili stajanju (uznemirenost), nemir, teškoće pri usnivanju i održavanju sna ili Vam se mogu pojaviti suicidalne misli i ideje.

Ako ste zaboravili uzeti Austedo

Ako ste propustili svoju dnevnu dozu za jedan dan ili za nekoliko dana zaredom (ali ne dulje od 7 dana), sljedeći dan nastavite uzimati dozu koju trenutačno uzimate. Obratite se liječniku ako Vas bilo što brine ili niste sigurni što učiniti. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako svoju dnevnu dozu niste uzeli dulje od tjedan dana, upitajte liječnika kako da ponovno započnete liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako se počnete osjećati tužno, bezvrijedno, beznadno ili bespomoćno ili počnete gubiti zanimanje za susrete s prijateljima ili za stvari u kojima ste obično uživali. To su simptomi depresije ili distimičnog poremećaja koji se često može pojaviti (u do 1 na 10 osoba).

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- pospanost (somnolencija)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija dijelova tijela koji skupljaju i izbacuju mokraću, kao što je mokraćni mjehur (infekcija mokraćnog sustava)
- upala nosa i grla (nazofaringitis)
- osjećaj tjeskobe
- otežano spavanje (insomnija)

- teškoće pri mirnom stajanju ili sjedenju (uznemirenost)
- nemir
- neprekidna potreba za kretanjem (akatzizija)
- proljev
- zatvor
- suha usta
- umor
- modrice (kontuzija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- simptomi povezani s pokretima slični Parkinsonovoj bolesti, kao što je tresenje, ukočenost mišića i spori pokreti (parkinsonizam)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Austedo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Austedo 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranje za početak liječenja)

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Austedo 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg i 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem (pakiranja za terapiju održavanja)

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Austedo sadrži

- Djelatna tvar je deutetrabenazin.
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži ili 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg ili 48 mg deutetrabenazina.
- Drugi sastojci su
Tableta: butilhidroksianizol (E 320), butilhidroksitoluen (E 321), makrogol velike molekulske mase 200 K, makrogol velike molekulske mase 5000 K, hipromeloza 2910, natrijev klorid, bojilo allura red AC (E 129), magnezijev stearat, celulozaacetat, makrogol 3350, hidroksipropilceluloza.
Film ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E 171), makrogol 3350, talk
Austedo 12 mg: bojilo indigo carmine (E 132)
Austedo 24 mg: bojila indigo carmine (E 132), allura red AC (E 129)
Austedo 30 mg: bojilo sunset yellow FCF (E 110)

Austedo 36 mg: bojila indigo carmine (E 132), sunset yellow FCF (E 110), allura red AC (E 129)
Austedo 42 mg: bojila sunset yellow FCF (E 110), allura red AC (E 129)
Austedo 48 mg: bojilo allura red AC (E 129).
Pogledajte dio 2 „Austedo sadrži bojila sunset yellow FCF i/ili allura red AC“.
Tinta za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol

Kako Austedo izgleda i sadržaj pakiranja

Austedo 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem okrugle su, plave, obložene filmom, promjera približno 9 mm i s oznakom „Q12“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.
Austedo 24 mg tablete s produljenim oslobađanjem okrugle su, ljubičaste, obložene filmom, promjera približno 9 mm i s oznakom „Q24“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.
Austedo 30 mg tablete s produljenim oslobađanjem okrugle su, svijetlo narančaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q30“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.
Austedo 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem okrugle su, svijetlo ljubičaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q36“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.
Austedo 42 mg tablete s produljenim oslobađanjem okrugle su, narančaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q42“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.
Austedo 48 mg tablete s produljenim oslobađanjem okrugle su, ružičaste, obložene filmom, promjera približno 10 mm i s oznakom „Q48“ otisnutom crnom tintom s jedne strane.

Pakiranje za početak liječenja

Austedo od 12 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg dostupan je u pakiranju od 42 tablete s produljenim oslobađanjem i sadrži dvije kartice u ovitku, jednu s 21 (7 x 12 mg, 7 x 24 mg, 7 x 30 mg) i drugu s 21 (7 x 36 mg, 7 x 42 mg, 7 x 48 mg) tabletom s produljenim oslobađanjem.

Pakiranje za terapiju održavanja

Austedo od 24 mg, 30 mg, 36 mg, 42 mg, 48 mg dostupan je u pakiranjima po 28 i 84 tablete s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

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

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.