

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 18,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 18,6 mg lurasidonă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Latuda 18,5 mg comprimate filmate: comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 6 mm, inscripționate cu „LA”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Latuda este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți cu vârsta de 18 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de lurasidonă este 37 mg o dată pe zi. Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Este eficace într-un interval de doze între 37 și 148 mg o dată pe zi. Creșterea dozei trebuie să se efectueze ținând cont de opinia medicului și de răspunsul clinic observat. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 148 mg.

Pacienții tratați cu doze mai mari de 111 mg o dată pe zi, care întrerup tratamentul lor pentru mai mult de trei zile ar trebui să reînceapă tratamentul cu doza de 111 mg o dată pe zi care va fi crescută până la doza optimă. Pentru toate celelalte doze pacienții pot reîncepe administrarea cu doza lor inițială, fără a fi nevoie de creșterea dozei inițiale.

Pacienți vârstnici

Recomandările de dozare pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală ($Cl_{Cr} \geq 80$ ml/min) sunt aceleași ca pentru adulții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici pot avea funcția renală scăzută, ar putea fi necesară ajustarea dozei în funcție de starea funcției renale (vezi „Insuficiență renală” mai jos).

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici tratați cu doze mai mari de lurasidonă. Nu sunt disponibile date la pacienții vârstnici tratați cu Latuda 148 mg. Este necesară prudență la tratarea pacienților ≥ 65 ani cu doze mai mari de Latuda.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 30 și < 50 ml/min), insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} > 15$ și < 30 ml/min) boală renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min), doza inițială recomandată este 18,5 mg, iar doza maximă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi. Latuda nu trebuie utilizat la pacienți cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh clasa B) și severă (Child Pugh clasa C). Doza inițială recomandată este 18,5 mg. Doza maximă zilnică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu trebuie să depășească 74 mg, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să depășească 37 mg o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lurasidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele actuale disponibile sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor medicamentoase

Se recomandă o doză inițială de 18,5 mg, iar doza maximă de lurasidonă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de lurasidonă în asociere cu inductori slabi și moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Pentru inhibitori și inductori puternici ai CYP3A4, vezi pct. 4.3.

Schimbarea medicamentelor antipsihotice

Datorită profilurilor farmacodinamice și farmacocinetice diferite ale medicamentelor antipsihotice, este necesar ca, în cazul în care schimbarea la alt medicament antipsihotic este considerată adecvată din punct de vedere medical, aceasta să se realizeze sub supravegherea unui clinician.

Mod de administrare

Latuda comprimate filmate se administrează pe cale orală, o dată pe zi, în timpul mesei. Dacă se administrează în afara meselor, se anticipează că expunerea la lurasidonă va fi semnificativ mai scăzută comparativ cu administrarea în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Latuda trebuie înghițite întregi, pentru a masca gustul amar. Comprimatele de Latuda trebuie administrate în fiecare zi la aceeași oră, pentru a ajuta complianța la tratament.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) și de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate apărea după câteva zile până la câteva săptămâni. În această perioadă pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.

Comportament suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în bolile psihotice și, în unele cazuri, a fost raportată la scurt timp după începerea tratamentului cu antipsihotice sau după schimbarea la un altfel de tratament. Tratamentul antipsihotic trebuie să fie însoțit de supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

Boala Parkinson

Dacă sunt prescrise pacienților cu boala Parkinson, medicamentele antipsihotice pot exacerba simptomele bolii Parkinson subiacente. De aceea, medicii trebuie să analizeze riscurile comparativ cu beneficiile atunci când prescriu Lurasidona pacienților cu boala Parkinson.

Simptome extrapiramidale (SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu reacții adverse extrapiramidale, incluzând rigiditate, tremor, facies cu aspect de mască, distonii, hipersalivație, poziție încovoiată și mers anormal. În cadrul studiilor clinice placebo controlate, efectuate la pacienți adulți cu schizofrenie, a existat o incidență crescută a SEP după tratamentul cu lurasidonă comparativ cu administrarea placebo.

Dischinezie tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive, caracterizată prin mișcări involuntare ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, inclusiv a lurasidonei.

Tulburări cardiovasculare/prelungirea intervalului QT

Este necesară prudență în cazul în care lurasidona este prescrisă la pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, hipokaliemie și în cazul utilizării concomitente a altor medicamente despre care se consideră că prelungesc intervalul QT.

Crize convulsive

Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau alte boli care ar putea coborî pragul convulsivant.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

S-a raportat că, în timpul administrării de antipsihotice, inclusiv lurasidonă, poate apărea sindromul neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă, stare de conștiență modificată și valori crescute ale creatinfosfokinazei serice. Semnele suplimentare pot include mioglobinurie (rădombioliză) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a lurasidonei.

Pacienți vârstnici cu demență

Lurasidona nu a fost studiată la pacienții vârstnici cu demență.

Mortalitate globală

În cadrul unei metaanalize efectuate cu 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină au prezentat un risc crescut de mortalitate comparativ cu placebo.

Accident vascular cerebral

În cadrul studiilor clinice randomizate, placebo controlate, efectuate la persoane cu demență cu unele antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină, s-a observat un risc de reacții adverse vasculare cerebrale de aproximativ 3 ori mai mare. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice și nici pentru alte grupe de pacienți. Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții vârstnici cu demență care prezintă factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Tromboembolie venoasă

Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă (TEV) la utilizarea medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice se prezintă adesea cu factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu lurasidonă și trebuie luate măsuri profilactice.

Hiperprolactinemie

Lurasidona crește valorile prolactinemiei datorită antagonismului față de receptorii D2 ai dopaminei.

Creștere ponderală

S-a observat o creștere ponderală la utilizarea antipsihoticelor atipice. Se recomandă monitorizarea clinică a greutateii.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri rare de reacții adverse legate de glicemie, de exemplu creșterea glicemiei, în cadrul studiilor clinice efectuate cu lurasidonă. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc de apariție a diabetului zaharat.

Hipotensiune arterială ortostatică/sincopă

Lurasidona poate determina hipotensiune ortostatică, posibil din cauza antagonismului față de receptorii α 1-adrenergici. Trebuie luată în considerare monitorizarea semnelor vitale ortostatice la pacienții predispuși la hipotensiune arterială.

Insuficiență renală

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției renale și la pacienții cu BRST. Utilizarea la pacienții cu BRST nu a fost investigată și, de aceea, lurasidona nu trebuie utilizată la pacienții cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției hepatice (Child-Pugh clasa B și C) (vezi pct. 4.2 și 5.2). Se recomandă prudență la pacienții cu afectare severă a funcției hepatice.

Interacțiunea cu sucul de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Având în vedere efectele primare ale lurasidonei asupra sistemului nervos central, lurasidona trebuie utilizată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central și cu alcoolul etilic.

Se recomandă prudență în cazul prescrierii lurasidonei în asociere cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, unele antipsihotice diferite și unele medicamente antimalarie (de exemplu meflochină).

Interacțiuni farmacocinetice

Administrarea concomitentă de lurasidonă și suc de grepfrut nu a fost evaluată. Sucul de grepfrut inhibă CYP 3A4 și poate crește concentrația serică de lurasidonă. Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă.

Posibilitatea ca alte medicamente să afecteze lurasidona

Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotoninergici. Lurasidona și metabolitul său activ ID-14283 se metabolizează în principal prin intermediul CYP3A4.

Inhibitori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitorul puternic al CYP3A4 ketoconazol a determinat o creștere de 9 ori și de 6 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la metabolitul său activ ID-14283.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și medicamente care inhibă moderat CYP3A4 (de exemplu diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil) poate crește expunerea la lurasidonă. Se estimează că inhibitorii moderați ai CYP3A4 determină o creștere de 2-5 ori a expunerii la substraturile CYP3A4.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și diltiazem (formula cu eliberare lentă), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 2,2 și 2,4 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la ID-14283 (vezi pct. 4.2). Utilizarea unei formule de diltiazem cu eliberare imediată poate determina o creștere mai mare a expunerii la lurasidonă.

Inductori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inductorul puternic al CYP3A4 rifampicină a determinat o scădere de 6 ori a expunerii la lurasidonă.

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de lurasidonă și inductori slabi (de exemplu amodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamidă) sau moderați (de exemplu bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină) ai CYP3A4 să determine o scădere < 2 ori a expunerii la lurasidonă în perioada administrării concomitente și timp de până la 2 săptămâni după întreruperea administrării inductorilor slabi sau moderați ai CYP3A4.

Dacă lurasidona este administrată concomitent cu inductori slabi sau moderați ai CYP3A4, eficacitatea lurasidonei trebuie monitorizată cu atenție și poate fi necesară ajustarea dozei.

Transportori

Lurasidona este un substrat al P-gp și BCRP *in vitro*, iar relevanța *in vivo* a acestui aspect nu este clară. Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitori ai P-gp și BCRP poate crește expunerea la lurasidonă.

Posibilitatea ca lurasidona să afecteze alte medicamente

Administrarea concomitentă de lurasidonă și midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, a determinat o creștere < 1,5 ori a expunerii la midazolam. Se recomandă monitorizare în cazul în care lurasidona se administrează concomitent cu substraturi CYP3A4 despre care se cunoaște că au un indice terapeutic îngust (de exemplu astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din seară cornută [ergotamină, dihidroergotamină]).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și digoxină (un substrat P-gp) nu a crescut expunerea la digoxină și doar a crescut ușor C_{\max} (de 1,3 ori); de aceea, se consideră că lurasidona poate fi administrată concomitent cu digoxina. Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux

P-gp și relevanța clinică a inhibării P-gp intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratului P-gp dabigatran etexilat poate duce la concentrații plasmatice crescute de dabigatran.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux BCRP și relevanța clinică a inhibării BCRP intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratelor BCRP poate duce la concentrații plasmatice crescute a acestor substraturi.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și litiu a arătat că litiul are efecte neglijabile din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă în cazul administrării concomitente cu litiu. Lurasidona nu afectează concentrațiile de litiu.

Un studiu clinic de interacțiuni medicamentoase care a investigat efectul administrării concomitente de lurasidonă la paciente care utilizau contraceptive orale combinate, incluzând norgestimat și etinilestradiol, a arătat că lurasidona nu are efecte semnificative din punct de vedere clinic sau statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai contraceptivelor sau concentrațiilor de globuline care leagă hormonii sexuali (SHBG). De aceea, lurasidona poate fi administrată concomitent cu contraceptivele orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lurasidonei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Lurasidona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (incluzând lurasidonă) în al treilea trimestru de sarcină prezintă un risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de sevraj care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Lurasidona se excretă în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă lurasidona/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Alăptarea la femeile cărora li se administrează Latuda trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial al tratamentului justifică riscul potențial pentru copil.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat un număr de efecte asupra fertilității, legate în principal de creșterea prolactinei, care nu se consideră a fi relevante pentru funcția reproductivă umană (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lurasidona are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la folosirea utilajelor periculoase, incluzând autovehiculele, până când sunt siguri în mod rezonabil că lurasidona nu îi afectează (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lurasidonei a fost evaluată la doze de 18,5-148 mg în studii clinice efectuate la pacienți cu schizofrenie tratați timp de până la 52 săptămâni și în contextul terapeutic după punerea pe piață. Reacțiile adverse cele mai frecvente la medicament (RAM) ($\geq 10\%$) au fost acatizie și somnolență, care au fost legate de doze de până la 111 mg pe zi.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) care se bazează pe datele grupate sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat și sunt enumerate mai jos. Incidența RAM raportate în studiile clinice este înscrisă în tabel în funcție de categoria de frecvență. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Rinofaringită		
Tulburări hematologice și limfatice				Eozinofilie	Leucopenie**** Neutropenie**** Anemie****
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate#
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere ponderală	Inapetență Hiperglicemie		
Tulburări psihice		Insomnie Agitație Anxietate Neliniște	Coșmaruri Catatonie		Comportament suicidal**** Atac de panică**** Tulburări ale somnului****
Tulburări ale sistemului nervos	Acatizie Somnolență*	Boala Parkinson** Amețeli Distonie*** Dischinezie	Letargie Dizartrie Dischinezia tardivă	Sindrom neuroleptic malign (SNM)	Convulsii****
Tulburări oculare			Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare					Vertij****
Tulburări cardiace			Tahicardie		Angină**** Bloc AV gradul 1**** Bradycardie****
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică Bufeuri		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
			Creșterea tensiunii arteriale		
Tulburări gastro-intestinale		Greață Vărsături Dispepsie Hipersalivație Xerostomie Durere în etajul abdominal superior Disconfort stomacal	Flatulență		Diaree**** Disfagie**** Gastrită****
Tulburări hepatobiliare			Creșterea valorilor alaninaminotransferazei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză		Erupție cutanată**** Prurit**** Angioedem**** Sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculo-scheletică Creșterea valorilor plasmaticice ale creatinfosfokinazei	Rigiditate articulară Mialgie Durere cervicală Durere de spate	Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creșterea creatinemiei	Disurie		Insuficiență renală****
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Sindrom neonatal de sevraj la medicament (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Creșterea prolactinemiei		Creștere în volum a sânilor**** Mastodinie**** Galactoree**** Disfuncție erectilă**** Amenoree**** Dismenoree****
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	Tulburări ale mersului		Moarte subită care poate fi atribuită bolii cardiovasculare subiacente observate pe parcursul programului de dezvoltare clinică****

*Somnolența include termenii de reacții adverse: hipersomnie, hipersomnolență, sedare și somnolență

**Boala Parkinson include termenii de reacții adverse: bradichinezie, rigiditate extrapiramidală, hipersalivație, tulburare extrapiramidală, hipochinezie, rigiditate musculară, parkinsonism, retard psihomotor și tremor

***Distonia include termenii de reacții adverse: distonie, criză oculogiră, distonie oromandibulară, spasme ale limbii, torticolis și trismus.

***RAM observate în studii controlate și necontrolate de fază 2 și 3; totuși, incidența apariției acestora este prea redusă pentru a putea estima frecvența.

#Hipersensibilitatea poate include simptome cum ar fi umflarea gâtului, umflarea limbii, urticarie, sau simptome de angioedem, erupții cutanate sau prurit (grupate sub Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat în Tabelul 1).

Descrierea animitor reacții adverse

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de reacții cutanate și alte reacții de hipersensibilitate grave, din punct de vedere clinic, în asociere cu tratamentul cu lurasidonă, incluzând unele raportări de sindrom Stevens-Johnson.

Reacții adverse de clasă

Simptome extrapiramidale (SEP): În cadrul studiilor pe termen scurt, placebo controlate, incidența evenimentelor raportate, legate de SEP, exclusiv acatizie și agitație, a fost de 13,5% pentru pacienții tratați cu lurasidonă comparativ cu 5,8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența acatiziei la subiecții tratați cu lurasidonă a fost de 12,9% comparativ cu 3,0% la pacienții la care s-a administrat placebo.

Distonie: Simptomele de distonie, contracții anormale prelungite ale grupelor musculare, pot apărea la persoanele susceptibile în primele câteva zile de tratament. Simptomele de distonie includ: spasm al mușchilor cervicali, evoluând uneori până la tensiune la nivelul gâtului, dificultăți de înghițire, dificultăți de respirație și/sau protruzie la nivelul limbii. Cu toate că aceste simptome pot apărea la doze scăzute, ele apar mai frecvent și au un grad mai ridicat de severitate, o intensitate mai mare și la doze mai crescute de medicamente antipsihotice din prima generație. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la persoanele mai tinere.

Tromboembolie venoasă: Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă, incluzând cazuri de embolie pulmonară și de tromboză venoasă profundă, în timpul administrării de medicamente antipsihotice – cu frecvență necunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului

Nu există antidot specific pentru lurasidonă; de aceea, trebuie instituite măsurile de susținere adecvate, iar supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul se recuperează.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat, inclusiv monitorizarea electrocardiografică continuă pentru depistarea posibilelor aritmii. Dacă se administrează tratament antiaritmie, disopiramide, procainamide și chinidina prezintă un risc teoretic de efecte de prelungire a intervalului QT în cazul în care sunt administrate la pacienți în asociere cu o supradoză puternică de lurasidonă. În mod similar, proprietățile alfa-blocante ale bretiliului s-ar putea cumula cu cele ale lurasidonei, determinând o hipotensiune arterială problematică.

Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate utilizând măsurile adecvate. Nu trebuie să se utilizeze adrenalină și dopamină și nici alte simpaticomimetice cu activitate beta-agonistă, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială în contextul tratamentului blocadei alfa induse de lurasidonă. În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice.

Trebuie luat în considerare lavajul gastric (după intubare dacă pacientul este inconștient) și administrarea de cărbune activat în asociere cu un laxativ.

Posibilitatea de obnubilare, episoade convulsive sau reacție distonică la nivelul capului și gâtului după supradozaj poate determina un risc de aspirație cu emeză indusă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, antipsihotice, codul ATC: N05AE05

Mecanism de acțiune

Lurasidona este un blocant selectiv al efectelor dopaminei și monoaminei. Lurasidona se leagă puternic de receptorii dopaminergici D2 și de receptorii serotonergici 5-HT_{2A} și 5-HT₇, cu o afinitate de legare puternică de 0,994, 0,47, respectiv 0,495 nM. De asemenea, blochează receptorii α _{2c}-adrenergici și receptorii α _{2a}-adrenergici cu o afinitate de legare de 10,8, respectiv 40,7 nM. De asemenea, lurasidona manifestă un agonism parțial la receptorul 5HT-1A cu o afinitate de legare de 6,38 nM. Lurasidona nu se leagă de receptorii histaminergici sau muscarinici.

Mecanismul de acțiune al metabolitului activ minor al lurasidonei ID-14283 este similar cu cel al lurasidonei.

Dozele de lurasidonă de la 9 la 74 mg (10-80 mg clorhidrat de lurasidonă), administrate la indivizi sănătoși, au determinat o scădere dependentă de doză a legării de 11C-raclopride, un ligand al receptorilor D₂/D₃, în nucleul caudat, putamen și corpul striat ventral, detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Efecte farmacodinamice

În studiile principale de eficacitate clinică, lurasidona a fost administrată în doze de 37-148 mg lurasidonă (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă).

Eficacitate clinică

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată în cinci studii multicentrice, în regim dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 6 săptămâni, efectuate la pacienții care au îndeplinit criteriile pentru schizofrenie din Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale, ediția a patra (DSM-IV). Dozele de lurasidonă, care nu au fost identice în cele cinci studii, au variat de la 37 la 148 mg lurasidonă (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă) o dată pe zi. În studiile pe termen scurt, obiectivul principal de eficacitate a fost definit ca modificarea medie de la momentul inițial până în Săptămâna 6 a scorurilor totale pe Scala sindromului pozitiv și negativ (PANSS), un inventar validat cu mai mulți itemi, format din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate/emoțiilor și anxietății/depresiei. Lurasidona a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în studiile de fază 3 (vezi Tabelul 2). Lurasidona a manifestat o separare semnificativă față de placebo începând cu Ziua 4. Suplimentar, lurasidona a fost superioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul secundar predefinit scala Impresie clinică globală – severitate (CGI-S). De asemenea, eficacitatea a fost confirmată printr-o analiză secundară a răspunsului la tratament (definit ca o scădere \geq 30% a scorului PANSS total față de momentul inițial).

Tabelul 2

Studii pentru schizofrenie: Scor total pe Scala sindromului pozitiv și negativ pentru schizofrenie (PANSS) – modificare de la momentul inițial până în Săptămâna 6 – MMRM pentru studiile D1050229, D1050231 și D1050233: Set de analiză cu intenție de tratament

Statistica studiului	Placebo	Doza de lurasidonă (b) (c)				Control activ (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studiul D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Media la momentul inițial (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Modificare medie LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Valoare p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studiul D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Media la momentul inițial (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Modificare medie LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Valoare p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studiul D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Media la momentul inițial (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Modificare medie LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Valoare p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapină 15 mg în Studiul D1050231, quetiapină cu eliberare prelungită (XR) 600 mg în Studiul D1050233.

N reprezintă numărul de subiecți conform estimării modelului.

(b) Valorile p pentru lurasidonă comparativ cu placebo au fost ajustate pentru mai multe comparații. Valorile p pentru olanzapină și quetiapină XR comparativ cu placebo nu au fost ajustate.

(c) Dozele de lurasidonă de 37, 74, 111 și 148 mg sunt echivalente cu cantitatea de 40, 80, 120 și 160 mg clorhidrat de lurasidonă.

În studiile pe termen scurt nu s-a observat o corelație doză-răspuns consistentă.

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul de întreținere pe termen lung (37-148 mg lurasidonă o dată pe zi (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă)) a fost demonstrată în cadrul unui studiu de non-inferioritate cu durata de 12 luni efectuat cu quetiapină cu eliberare prelungită (XR) (200-800 mg o dată pe zi). Lurasidona nu a fost inferioară quetiapinei XR în ceea ce privește timpul scurs până la recidiva schizofreniei. Lurasidona a prezentat o ușoară creștere a greutateii corporale și a indicelui de masă corporală de la momentul inițial până în Luna 12 (Media (SD): 0,73 (3,36) kg, respectiv 0,28 (1,17) kg/m²) comparativ cu quetiapina XR (1,23 (4,56) kg, respectiv 0,45 (1,63) kg/m²). La nivel global, lurasidona a avut un efect neglijabil asupra greutateii și altor parametri metabolici, incluzând colesterolul total, trigliceridele și valorile glicemiei.

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienții clinic stabili au fost tratați cu 37–111 mg lurasidonă (echivalent cu 40-120 mg clorhidrat de lurasidonă) sau risperidonă 2 - 6 mg. În acel studiu rata de recidivă pe o perioadă de peste 12 luni a fost de 20% pentru lurasidonă și 16% pentru risperidonă. Această diferență s-a apropiat de, dar nu a atins, semnificația statistică.

În cadrul unui studiu pe termen lung realizat pentru evaluarea menținerii efectului, lurasidona a fost mai eficace decât placebo în menținerea controlului asupra simptomelor și în întârzierea recidivei schizofreniei. După ce au fost tratați pentru un episod acut și au fost stabili timp de cel puțin 12

săptămâni cu lurasidonă, pacienții au fost randomizați în mod dublu-orb pentru a continua tratamentul cu lurasidonă sau cu placebo, până în momentul în care au prezentat o recidivă a simptomelor de schizofrenie. La analiza primară a timpului scurs până la recidivă în care pacienții retrași fără recidivă au fost cenzurați la momentul retragerii, pacienții cărora li se administrase lurasidonă au prezentat un timp semnificativ mai lung scurs până la recidivă comparativ cu pacienții care luaseră placebo ($p=0,039$). Estimările Kaplan-Meier ale probabilității de recidivă la săptămâna 28 au fost de 42,2% pentru lurasidonă și 51,2% pentru placebo. Probabilitatea discontinuităților de toate cauzele la săptămâna 28 a fost de 58,2% pentru lurasidonă și de 69,9% pentru placebo ($p=0.072$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lurasidonă la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația schizofrenie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lurasidona atinge concentrațiile plasmatice maxime în aproximativ 1-3 ore.

În cadrul unui studiu privind efectele alimentelor, C_{max} medie și ASC ale lurasidonei au crescut de aproximativ 2-3 ori, respectiv de 1,5-2 ori în cazul administrării cu alimente, comparativ cu valorile observate în condiții *a jeun*.

Distribuție

După administrarea a 37 mg lurasidonă (echivalent cu 40 mg clorhidrat de lurasidonă), volumul de distribuție aparent mediu a fost de aproximativ 6000 l. Lurasidona se leagă puternic (~99%) de proteinele serice.

Metabolizare

Lurasidona este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4. Principalele căi de metabolizare sunt N-dealchilarea oxidativă, hidroxilarea inelului norbornan și S-oxidarea.

Lurasidona este metabolizată în doi metaboliți activi (ID-14283 și ID-14326) și doi metaboliți inactivi (ID-20219 și ID-20220). Lurasidona și metaboliții acesteia ID-14283, ID-14326, ID-20219 și ID-20220 corespund cu aproximativ 11,4, 4,1, 0,4, 24, respectiv 11% din radioactivitatea serică.

CYP3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea metabolitului activ ID-14283. Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotonergici.

Pe baza studiilor *in vitro*, lurasidona nu este un substrat pentru enzimele CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP2E1.

In vitro, lurasidona nu a demonstrat nicio inhibiție directă sau slabă (direct sau dependentă de timp) ($IC_{50} > 5.9 \mu M$) a enzimelor citocromului P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca lurasidona să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1. Pentru administrarea medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4 cu un indice terapeutic mic, vezi pct. 4.5.

Lurasidona este un substrat *in vitro* al transportorilor de eflux P-gp și BCRP. Lurasidona nu face obiectul transportului activ de captare prin OATP1B1 sau OATP1B3.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al P-gp, BCRP și OCT1 (vezi pct. 4.5). Nu este de așteptat ca lurasidona să aibă un potențial inhibitor cu relevanță clinică asupra transportorilor OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K sau BSEP, pe baza datelor *in vitro*.

Eliminare

După administrarea de lurasidonă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 20-40 ore. După administrarea orală a unei doze marcate cu izotop radioactiv, aproximativ 67% din doză s-a regăsit în materiile fecale și 19% în urină. Urina a constat în principal dintr-un număr de metaboliți cu excreție renală minimă a compusului părinte.

Linearitate/non-linearitate

Parametrii farmacocinetici ai lurasidonei sunt proporționali cu doza într-un interval de doze zilnice totale între 18,5 mg și 148 mg (echivalent cu 20-160 mg clorhidrat de lurasidonă). Concentrațiile de lurasidonă la starea de echilibru sunt atinse în interval de 7 zile de la începerea administrării de lurasidonă.

Parametrii farmacocinetici la categorii speciale de pacienți:

Pacienți vârstnici

Au fost colectate date limitate la subiecți sănătoși cu vârsta ≥ 65 ani. Din datele colectate, s-a obținut o expunere similară comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani. Cu toate acestea, poate fi de așteptat o creștere a expunerii la pacienții vârstnici, dacă aceștia prezintă o afectare a funcției renale sau hepatice.

Insuficiență hepatică

Concentrațiile plasmatice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență hepatică Child-Pugh clasa A, B și C cu o expunere crescută de 1,5, 1,7, respectiv 3 ori.

Insuficiență renală

Concentrațiile serice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă cu o expunere crescută de 1,5, 1,9, respectiv 2,0 ori. Nu s-au investigat subiecții cu BRST ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min).

Sex

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic între sexe în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie.

Rasă

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie. S-a observat că pacienții aparținând rasei galbene prezintă o creștere de 1,5 ori a expunerii la lurasidonă comparativ cu pacienții aparținând rasei albe.

Fumatul

Pe baza studiilor *in vitro* care au utilizat enzime hepatice umane, lurasidona nu este un substrat pentru CYP1A2; de aceea, fumatul nu ar trebui să aibă niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți a fost investigată în cazul a 49 de copii cu vârste cuprinse între 6-12 ani și 56 de adolescenți cu vârste cuprinse între 13-17 ani. Lurasidona a fost administrată sub formă de clorhidrat de lurasidonă în doze zilnice de 20, 40, 80, 120 mg (6-17 ani) sau 160 mg (numai 10-17 ani) timp de 7 zile. Nu a existat nicio corelație clară între expunerea plasmatică obținută și vârsta sau greutatea corporală. Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani a fost în general comparabilă cu cea observată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Principalele constatări în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate cu lurasidonă au fost unele modificări endocrine mediate la nivel central rezultate din creșterea prolactinemiei la șobolani, câini și maimuțe. În cadrul studiilor cu doze repetate pe termen lung, efectuate la femele de șobolan, valori crescute ale prolactinemiei au fost asociate cu efecte asupra oaselor, glandelor suprarenale și țesuturilor reproductive. În cadrul unui studiu cu doze repetate pe termen lung efectuat la câini, valori crescute ale prolactinemiei au fost asociate cu efecte asupra țesuturilor reproductive la masculi și femele.

La șobolani, lurasidona nu a avut niciun efect asupra funcției de reproducere la masculi și femele, la doze orale de 150, respectiv 0,1 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă și nici asupra dezvoltării embrionare timpurii la o doză orală de 15 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă.

Un studiu de fertilitate efectuat la femele de șobolan a determinat prelungirea ciclului estral și întârzierea copulației la doze $\geq 1,5$ mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă, iar indicii copulației și fertilității și numărul de corpi galbeni, implantări și fetoși vii au scăzut la doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă. Aceste efecte s-au datorat hiperprolactinemiei după tratamentul cu lurasidonă, afectând ciclul estral și comportamentul sexual, precum și menținerea corpului galben la femelele de șobolan, ceea ce determină o scădere a implantării și a numărului de fetoși vii. Aceste efecte legate de prolactină nu sunt considerate relevante pentru funcția reproductivă umană.

O doză unică de 10 mg/kg clorhidrat de lurasidonă administrată femelelor de șobolan gestante a determinat expunere fetală. În cadrul unui studiu de stabilire a unui interval de doze, efectuat la femele de șobolan gestante, doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă a determinat întârzierea creșterii fetale, fără semne de teratogenitate. Lurasidona nu a fost teratogenă la șobolani sau iepuri la o expunere similară dozei umane maxime recomandate (148 mg lurasidonă, echivalent cu 160 mg clorhidrat de lurasidonă) sau inferioară acesteia.

Lurasidona s-a excretat în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării.

Lurasidona nu a fost genotoxică în cadrul unei baterii de teste. În cadrul studiilor de carcinogenitate efectuate la șoareci și șobolani s-au observat tumori ale glandelor mamare și/sau ale glandei hipofize și este cel mai probabil ca acestea să fie cauzate de creșterea valorilor prolactinemiei. Aceste constatări sunt frecvente la rozătoarele tratate cu medicamente antipsihotice cu activitate de blocare a receptorului D2 al dopaminei și se consideră că sunt specifice rozătoarelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol (E 421)

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică (E468)

Hipromeloză 2910 (E 464)

Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză 2910 (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000

Ceară de carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutiile conțin 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 98 x 1 comprimate în blistere cu doze unitare perforate din aluminiu/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/913/001-007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 37 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 37,2 mg lurasidonă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Latuda 37 mg: comprimate filmate: comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 8 mm, inscripționate cu „LB”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Latuda este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți cu vârsta de 18 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de lurasidonă este 37 mg o dată pe zi. Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Este eficace într-un interval de doze între 37 și 148 mg o dată pe zi. Creșterea dozei trebuie să se efectueze ținând cont de opinia medicului și de răspunsul clinic observat. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 148 mg.

Pacienții tratați cu doze mai mari de 111 mg o dată pe zi, care întrerup tratamentul lor pentru mai mult de trei zile ar trebui să reînceapă tratamentul cu doza de 111 mg o dată pe zi care va fi crescută până la doza optimă. Pentru toate celelalte doze pacienții pot reîncepe administrarea cu doza lor inițială, fără a fi nevoie de creșterea dozei inițiale.

Pacienți vârstnici

Recomandările de dozare pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală ($Cl_{Cr} \geq 80$ ml/min) sunt aceleași ca pentru adulții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici pot avea funcția renală scăzută, ar putea fi necesară ajustarea dozei în funcție de starea funcției renale (vezi „Insuficiență renală” mai jos).

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici tratați cu doze mai mari de lurasidonă. Nu sunt disponibile date la pacienții vârstnici tratați cu Latuda 148 mg. Este necesară prudență la tratarea pacienților ≥ 65 ani cu doze mai mari de Latuda.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 30 și < 50 ml/min), insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} > 15$ și < 30 ml/min) boală renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min), doza inițială recomandată este 18,5 mg, iar doza maximă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi. Latuda nu trebuie utilizat la pacienți cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh clasa B) și severă (Child Pugh clasa C). Doza inițială recomandată este 18,5 mg. Doza maximă zilnică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu trebuie să depășească 74 mg, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să depășească 37 mg o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lurasidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele actuale disponibile sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor medicamentoase

Se recomandă o doză inițială de 18,5 mg, iar doza maximă de lurasidonă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de lurasidonă în asociere cu inductori slabi și moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Pentru inhibitori și inductori puternici ai CYP3A4, vezi pct. 4.3.

Schimbarea medicamentelor antipsihotice

Datorită profilurilor farmacodinamice și farmacocinetice diferite ale medicamentelor antipsihotice, este necesar ca, în cazul în care schimbarea la alt medicament antipsihotic este considerată adecvată din punct de vedere medical, aceasta să se realizeze sub supravegherea unui clinician.

Mod de administrare

Latuda comprimate filmate se administrează pe cale orală, o dată pe zi, în timpul mesei. Dacă se administrează în afara meselor, se anticipează că expunerea la lurasidonă va fi semnificativ mai scăzută comparativ cu administrarea în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Latuda trebuie înghițite întregi, pentru a masca gustul amar. Comprimatele de Latuda trebuie administrate în fiecare zi la aceeași oră, pentru a ajuta complianța la tratament.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) și de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate apărea după câteva zile până la câteva săptămâni. În această perioadă pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.

Comportament suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în bolile psihotice și, în unele cazuri, a fost raportată la scurt timp după începerea tratamentului cu antipsihotice sau după schimbarea la un astfel de tratament. Tratamentul antipsihotic trebuie să fie însoțit de supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

Boala Parkinson

Dacă sunt prescrise pacienților cu boala Parkinson, medicamentele antipsihotice pot exacerba simptomele bolii Parkinson subiacente. De aceea, medicii trebuie să analizeze riscurile comparativ cu beneficiile atunci când prescriu Lurasidona pacienților cu boala Parkinson.

Simptome extrapiramidale (SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu reacții adverse extrapiramidale, incluzând rigiditate, tremor, facies cu aspect de mască, distonii, hipersalivație, poziție încovoiată și mers anormal. În cadrul studiilor clinice placebo controlate, efectuate la pacienți adulți cu schizofrenie, a existat o incidență crescută a SEP după tratamentul cu lurasidonă comparativ cu administrarea placebo.

Dischinezie tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive, caracterizată prin mișcări involuntare ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, inclusiv a lurasidonei.

Tulburări cardiovasculare/prelungirea intervalului QT

Este necesară prudență în cazul în care lurasidona este prescrisă la pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, hipokaliemie și în cazul utilizării concomitente a altor medicamente despre care se consideră că prelungesc intervalul QT.

Crize convulsive

Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau alte boli care ar putea coborî pragul convulsivant.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

S-a raportat că, în timpul administrării de antipsihotice, inclusiv lurasidonă, poate apărea sindromul neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă, stare de conștiență modificată și valori crescute ale creatinfosfokinazei serice. Semnele suplimentare pot include mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a lurasidonei.

Pacienți vârstnici cu demență

Lurasidona nu a fost studiată la pacienții vârstnici cu demență.

Mortalitate globală

În cadrul unei metaanalize efectuate cu 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină au prezentat un risc crescut de mortalitate comparativ cu placebo.

Accident vascular cerebral

În cadrul studiilor clinice randomizate, placebo controlate, efectuate la persoane cu demență cu unele antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină, s-a observat un risc de reacții adverse vasculare cerebrale de aproximativ 3 ori mai mare. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice și nici pentru alte grupe de pacienți. Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții vârstnici cu demență care prezintă factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Tromboembolie venoasă

Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă (TEV) la utilizarea medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice se prezintă adesea cu factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu lurasidonă și trebuie luate măsuri profilactice.

Hiperprolactinemie

Lurasidona crește valorile prolactinemiei datorită antagonismului față de receptorii D2 ai dopaminei.

Creștere ponderală

S-a observat o creștere ponderală la utilizarea antipsihoticelor atipice. Se recomandă monitorizarea clinică a greutateii.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri rare de reacții adverse legate de glicemie, de exemplu creșterea glicemiei, în cadrul studiilor clinice efectuate cu lurasidonă. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc de apariție a diabetului zaharat.

Hipotensiune arterială ortostatică/sincopă

Lurasidona poate determina hipotensiune ortostatică, posibil din cauza antagonismului față de receptorii α 1-adrenergici. Trebuie luată în considerare monitorizarea semnelor vitale ortostatice la pacienții predispuși la hipotensiune arterială.

Insuficiență renală

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției renale și la pacienții cu BRST. Utilizarea la pacienții cu BRST nu a fost investigată și, de aceea, lurasidona nu trebuie utilizată la pacienții cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției hepatice (Child-Pugh clasa B și C) (vezi pct. 4.2 și 5.2). Se recomandă prudență la pacienții cu afectare severă a funcției hepatice.

Interacțiunea cu sucul de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Având în vedere efectele primare ale lurasidonei asupra sistemului nervos central, lurasidona trebuie utilizată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central și cu alcoolul etilic.

Se recomandă prudență în cazul prescrierii lurasidonei în asociere cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, unele antipsihotice diferite și unele medicamente antimalarie (de exemplu meflochină).

Interacțiuni farmacocinetice

Administrarea concomitentă de lurasidonă și suc de grepfrut nu a fost evaluată. Sucul de grepfrut inhibă CYP 3A4 și poate crește concentrația serică de lurasidonă. Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă.

Posibilitatea ca alte medicamente să afecteze lurasidona

Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotoninergici. Lurasidona și metabolitul său activ ID-14283 se metabolizează în principal prin intermediul CYP3A4.

Inhibitori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitorul puternic al CYP3A4 ketoconazol a determinat o creștere de 9 ori și de 6 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la metabolitul său activ ID-14283.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și medicamente care inhibă moderat CYP3A4 (de exemplu diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil) poate crește expunerea la lurasidonă. Se estimează că inhibitorii moderați ai CYP3A4 determină o creștere de 2-5 ori a expunerii la substraturile CYP3A4.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și diltiazem (formula cu eliberare lentă), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 2,2 și 2,4 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la ID-14283 (vezi pct. 4.2). Utilizarea unei formule de diltiazem cu eliberare imediată poate determina o creștere mai mare a expunerii la lurasidonă.

Inductori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inductorul puternic al CYP3A4 rifampicină a determinat o scădere de 6 ori a expunerii la lurasidonă.

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de lurasidonă și inductori slabi (de exemplu amodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamidă) sau moderați (de exemplu bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină) ai CYP3A4 să determine o scădere < 2 ori a expunerii la lurasidonă în perioada administrării concomitente și timp de până la 2 săptămâni după întreruperea administrării inductorilor slabi sau moderați ai CYP3A4.

Dacă lurasidona este administrată concomitent cu inductori slabi sau moderați ai CYP3A4, eficacitatea lurasidonei trebuie monitorizată cu atenție și poate fi necesară ajustarea dozei.

Transportori

Lurasidona este un substrat al P-gp și BCRP *in vitro*, iar relevanța *in vivo* a acestui aspect nu este clară. Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitori ai P-gp și BCRP poate crește expunerea la lurasidonă.

Posibilitatea ca lurasidona să afecteze alte medicamente

Administrarea concomitentă de lurasidonă și midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, a determinat o creștere < 1,5 ori a expunerii la midazolam. Se recomandă monitorizare în cazul în care lurasidona se administrează concomitent cu substraturi CYP3A4 despre care se cunoaște că au un indice terapeutic îngust (de exemplu astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din secară cornută [ergotamină, dihidroergotamină]).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și digoxină (un substrat P-gp) nu a crescut expunerea la digoxină și doar a crescut ușor C_{max} (de 1,3 ori); de aceea, se consideră că lurasidona poate fi administrată concomitent cu digoxina. Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux

P-gp și relevanța clinică a inhibării P-gp intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratului P-gp dabigatran etexilat poate duce la concentrații plasmatice crescute de dabigatran.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux BCRP și relevanța clinică a inhibării BCRP intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratelor BCRP poate duce la concentrații plasmatice crescute a acestor substraturi.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și litiu a arătat că litiul are efecte neglijabile din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă în cazul administrării concomitente cu litiu. Lurasidona nu afectează concentrațiile de litiu.

Un studiu clinic de interacțiuni medicamentoase care a investigat efectul administrării concomitente de lurasidonă la paciente care utilizau contraceptive orale combinate, incluzând norgestimat și etinilestradiol, a arătat că lurasidona nu are efecte semnificative din punct de vedere clinic sau statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai contraceptivelor sau concentrațiilor de globuline care leagă hormonii sexuali (SHBG). De aceea, lurasidona poate fi administrată concomitent cu contraceptivele orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lurasidonei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Lurasidona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (incluzând lurasidonă) în al treilea trimestru de sarcină prezintă un risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de sevraj care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Lurasidona se excretă în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă lurasidona/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Alăptarea la femeile cărora li se administrează Latuda trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial al tratamentului justifică riscul potențial pentru copil.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat un număr de efecte asupra fertilității, legate în principal de creșterea prolactinei, care nu se consideră a fi relevante pentru funcția reproductivă umană (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lurasidona are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la folosirea utilajelor periculoase, incluzând autovehiculele, până când sunt siguri în mod rezonabil că lurasidona nu îi afectează (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lurasidonei a fost evaluată la doze de 18,5-148 mg în studii clinice efectuate la pacienți cu schizofrenie tratați timp de până la 52 săptămâni și în contextul terapeutic după punerea pe piață. Reacțiile adverse cele mai frecvente la medicament (RAM) ($\geq 10\%$) au fost acatizie și somnolență, care au fost legate de doze de până la 111 mg pe zi.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) care se bazează pe datele grupate sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat și sunt enumerate mai jos. Incidența RAM raportate în studiile clinice este înscrisă în tabel în funcție de categoria de frecvență. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Rinofaringită		
Tulburări hematologice și limfatice				Eozinofilie	Leucopenie**** Neutropenie**** Anemie****
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate#
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere ponderală	Inapetență Hiperglicemie		
Tulburări psihice		Insomnie Agitație Anxietate Neliniște	Coșmaruri Catatonie		Comportament suicidal**** Atac de panică**** Tulburări ale somnului****
Tulburări ale sistemului nervos	Acatizie Somnolență*	Boala Parkinson** Amețeli Distonie*** Dischinezie	Letargie Dizartrie Dischinezia tardivă	Sindrom neuroleptic malign (SNM)	Convulsii****
Tulburări oculare			Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare					Vertij****
Tulburări cardiace			Tahicardie		Angină**** Bloc AV gradul 1**** Bradycardie****
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică Bufeuri		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
			Creșterea tensiunii arteriale		
Tulburări gastro-intestinale		Greață Vărsături Dispepsie Hipersalivație Xerostomie Durere în etajul abdominal superior Disconfort stomacal	Flatulență		Diaree**** Disfagie**** Gastrită****
Tulburări hepatobiliare			Creșterea valorilor alaninaminotransferazei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză		Erupție cutanată**** Prurit**** Angioedem**** Sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculo-scheletică Creșterea valorilor plasmaticice ale creatinfosfokinazei	Rigiditate articulară Mialgie Durere cervicală Durere de spate	Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creșterea creatinemiei	Disurie		Insuficiență renală****
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Sindrom neonatal de sevraj la medicament (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Creșterea prolactinemiei		Creștere în volum a sânilor**** Mastodinie**** Galactoree**** Disfuncție erectilă**** Amenoree**** Dismenoree****
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	Tulburări ale mersului		Moarte subită care poate fi atribuită bolii cardiovasculare subiacente observate pe parcursul programului de dezvoltare clinică****

*Somnolența include termenii de reacții adverse: hipersomnie, hipersomnolență, sedare și somnolență

**Boala Parkinson include termenii de reacții adverse: bradichinezie, rigiditate extrapiramidală, hipersalivație, tulburare extrapiramidală, hipochinezie, rigiditate musculară, parkinsonism, retard psihomotor și tremor

***Distonia include termenii de reacții adverse: distonie, criză oculogiră, distonie oromandibulară, spasme ale limbii, torticolis și trismus.

***RAM observate în studii controlate și necontrolate de fază 2 și 3; totuși, incidența apariției acestora este prea redusă pentru a putea estima frecvența.

#Hipersensibilitatea poate include simptome cum ar fi umflarea gâtului, umflarea limbii, urticarie, sau simptome de angioedem, erupții cutanate sau prurit (grupate sub Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat în Tabelul 1).

Descrierea animitor reacții adverse

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de reacții cutanate și alte reacții de hipersensibilitate grave, din punct de vedere clinic, în asociere cu tratamentul cu lurasidonă, incluzând unele raportări de sindrom Stevens-Johnson.

Reacții adverse de clasă

Simptome extrapiramidale (SEP): În cadrul studiilor pe termen scurt, placebo controlate, incidența evenimentelor raportate, legate de SEP, exclusiv acatizie și agitație, a fost de 13,5% pentru pacienții tratați cu lurasidonă comparativ cu 5,8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența acatiziei la subiecții tratați cu lurasidonă a fost de 12,9% comparativ cu 3,0% la pacienții la care s-a administrat placebo.

Distonie: Simptomele de distonie, contracții anormale prelungite ale grupelor musculare, pot apărea la persoanele susceptibile în primele câteva zile de tratament. Simptomele de distonie includ: spasm al mușchilor cervicali, evoluând uneori până la tensiune la nivelul gâtului, dificultăți de înghițire, dificultăți de respirație și/sau protruzie la nivelul limbii. Cu toate că aceste simptome pot apărea la doze scăzute, ele apar mai frecvent și au un grad mai ridicat de severitate, o intensitate mai mare și la doze mai crescute de medicamente antipsihotice din prima generație. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la persoanele mai tinere.

Tromboembolie venoasă: Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă, incluzând cazuri de embolie pulmonară și de tromboză venoasă profundă, în timpul administrării de medicamente antipsihotice – cu frecvență necunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului

Nu există antidot specific pentru lurasidonă; de aceea, trebuie instituite măsurile de susținere adecvate, iar supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul se recuperează.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat, inclusiv monitorizarea electrocardiografică continuă pentru depistarea posibilelor aritmii. Dacă se administrează tratament antiaritmie, disopiramide, procainamide și chinidina prezintă un risc teoretic de efecte de prelungire a intervalului QT în cazul în care sunt administrate la pacienți în asociere cu o supradoză puternică de lurasidonă. În mod similar, proprietățile alfa-blocante ale bretiliului s-ar putea cumula cu cele ale lurasidonei, determinând o hipotensiune arterială problematică.

Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate utilizând măsurile adecvate. Nu trebuie să se utilizeze adrenalină și dopamină și nici alte simpaticomimetice cu activitate beta-agonistă, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială în contextul tratamentului blocadei alfa induse de lurasidonă. În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice.

Trebuie luat în considerare lavajul gastric (după intubare dacă pacientul este inconștient) și administrarea de cărbune activat în asociere cu un laxativ.

Posibilitatea de obnubilare, episoade convulsive sau reacție distonică la nivelul capului și gâtului după supradozaj poate determina un risc de aspirație cu emeză indusă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, antipsihotice, codul ATC: N05AE05

Mecanism de acțiune

Lurasidona este un blocant selectiv al efectelor dopaminei și monoaminei. Lurasidona se leagă puternic de receptorii dopaminergici D2 și de receptorii serotonergici 5-HT_{2A} și 5-HT₇, cu o afinitate de legare puternică de 0,994, 0,47, respectiv 0,495 nM. De asemenea, blochează receptorii α _{2c}-adrenergici și receptorii α _{2a}-adrenergici cu o afinitate de legare de 10,8, respectiv 40,7 nM. De asemenea, lurasidona manifestă un agonism parțial la receptorul 5HT-1A cu o afinitate de legare de 6,38 nM. Lurasidona nu se leagă de receptorii histaminergici sau muscarinici.

Mecanismul de acțiune al metabolitului activ minor al lurasidonei ID-14283 este similar cu cel al lurasidonei.

Dozele de lurasidonă de la 9 la 74 mg (10-80 mg clorhidrat de lurasidonă), administrate la indivizi sănătoși, au determinat o scădere dependentă de doză a legării de 11C-raclopride, un ligand al receptorilor D₂/D₃, în nucleul caudat, putamen și corpul striat ventral, detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Efecte farmacodinamice

În studiile principale de eficacitate clinică, lurasidona a fost administrată în doze de 37-148 mg lurasidonă (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă).

Eficacitate clinică

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată în cinci studii multicentrice, în regim dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 6 săptămâni, efectuate la pacienții care au îndeplinit criteriile pentru schizofrenie din Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale, ediția a patra (DSM-IV). Dozele de lurasidonă, care nu au fost identice în cele cinci studii, au variat de la 37 la 148 mg lurasidonă (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă) o dată pe zi. În studiile pe termen scurt, obiectivul principal de eficacitate a fost definit ca modificarea medie de la momentul inițial până în Săptămâna 6 a scorurilor totale pe Scala sindromului pozitiv și negativ (PANSS), un inventar validat cu mai mulți itemi, format din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate/emoțiilor și anxietății/depresiei. Lurasidona a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în studiile de fază 3 (vezi Tabelul 2). Lurasidona a manifestat o separare semnificativă față de placebo începând cu Ziua 4. Suplimentar, lurasidona a fost superioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul secundar predefinit scala Impresie clinică globală – severitate (CGI-S). De asemenea, eficacitatea a fost confirmată printr-o analiză secundară a răspunsului la tratament (definit ca o scădere \geq 30% a scorului PANSS total față de momentul inițial).

Tabelul 2

Studii pentru schizofrenie: Scor total pe Scala sindromului pozitiv și negativ pentru schizofrenie (PANSS) – modificare de la momentul inițial până în Săptămâna 6 – MMRM pentru studiile D1050229, D1050231 și D1050233: Set de analiză cu intenție de tratament

Statistica studiului	Placebo	Doza de lurasidonă (b) (c)				Control activ (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studiul D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Media la momentul inițial (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Modificare medie LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Valoare p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studiul D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Media la momentul inițial (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Modificare medie LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Valoare p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studiul D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Media la momentul inițial (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Modificare medie LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Valoare p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapină 15 mg în Studiul D1050231, quetiapină cu eliberare prelungită (XR) 600 mg în Studiul D1050233.

N reprezintă numărul de subiecți conform estimării modelului.

(b) Valorile p pentru lurasidonă comparativ cu placebo au fost ajustate pentru mai multe comparații. Valorile p pentru olanzapină și quetiapină XR comparativ cu placebo nu au fost ajustate.

(c) Dozele de lurasidonă de 37, 74, 111 și 148 mg sunt echivalente cu cantitatea de 40, 80, 120 și 160 mg clorhidrat de lurasidonă.

În studiile pe termen scurt nu s-a observat o corelație doză-răspuns consistentă.

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul de întreținere pe termen lung (37-148 mg lurasidonă o dată pe zi (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă)) a fost demonstrată în cadrul unui studiu de non-inferioritate cu durata de 12 luni efectuat cu quetiapină cu eliberare prelungită (XR) (200-800 mg o dată pe zi). Lurasidona nu a fost inferioară quetiapinei XR în ceea ce privește timpul scurs până la recidiva schizofreniei. Lurasidona a prezentat o ușoară creștere a greutateii corporale și a indicelui de masă corporală de la momentul inițial până în Luna 12 (Media (SD): 0,73 (3,36) kg, respectiv 0,28 (1,17) kg/m²) comparativ cu quetiapina XR (1,23 (4,56) kg, respectiv 0,45 (1,63) kg/m²). La nivel global, lurasidona a avut un efect neglijabil asupra greutății și altor parametri metabolici, incluzând colesterolul total, trigliceridele și valorile glicemiei.

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienții clinic stabili au fost tratați cu 37–111 mg lurasidonă (echivalent cu 40-120 mg clorhidrat de lurasidonă) sau risperidonă 2 - 6 mg. În acel studiu rata de recidivă pe o perioadă de peste 12 luni a fost de 20% pentru lurasidonă și 16% pentru risperidonă. Această diferență s-a apropiat de, dar nu a atins, semnificația statistică.

În cadrul unui studiu pe termen lung realizat pentru evaluarea menținerii efectului, lurasidona a fost mai eficace decât placebo în menținerea controlului asupra simptomelor și în întârzierea recidivei schizofreniei. După ce au fost tratați pentru un episod acut și au fost stabili timp de cel puțin 12

săptămâni cu lurasidonă, pacienții au fost randomizați în mod dublu-orb pentru a continua tratamentul cu lurasidonă sau cu placebo, până în momentul în care au prezentat o recidivă a simptomelor de schizofrenie. La analiza primară a timpului scurs până la recidivă în care pacienții retrași fără recidivă au fost cenzurați la momentul retragerii, pacienții cărora li se administrase lurasidonă au prezentat un timp semnificativ mai lung scurs până la recidivă comparativ cu pacienții care luaseră placebo ($p=0,039$). Estimările Kaplan-Meier ale probabilității de recidivă la săptămâna 28 au fost de 42,2% pentru lurasidonă și 51,2% pentru placebo. Probabilitatea discontinuităților de toate cauzele la săptămâna 28 a fost de 58,2% pentru lurasidonă și de 69,9% pentru placebo ($p=0.072$).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lurasidonă la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația schizofrenie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lurasidona atinge concentrațiile plasmatice maxime în aproximativ 1-3 ore.

În cadrul unui studiu privind efectele alimentelor, C_{max} medie și ASC ale lurasidonei au crescut de aproximativ 2-3 ori, respectiv de 1,5-2 ori în cazul administrării cu alimente, comparativ cu valorile observate în condiții *a jeun*.

Distribuție

După administrarea a 37 mg lurasidonă (echivalent cu 40 mg clorhidrat de lurasidonă), volumul de distribuție aparent mediu a fost de aproximativ 6000 l. Lurasidona se leagă puternic (~99%) de proteinele serice.

Metabolizare

Lurasidona este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4. Principalele căi de metabolizare sunt N-dealchilarea oxidativă, hidroxilarea inelului norbornan și S-oxidarea.

Lurasidona este metabolizată în doi metaboliți activi (ID-14283 și ID-14326) și doi metaboliți inactivi (ID-20219 și ID-20220). Lurasidona și metaboliții acesteia ID-14283, ID-14326, ID-20219 și ID-20220 corespund cu aproximativ 11,4, 4,1, 0,4, 24, respectiv 11% din radioactivitatea serică.

CYP3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea metabolitului activ ID-14283. Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotonergici.

Pe baza studiilor *in vitro*, lurasidona nu este un substrat pentru enzimele CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP2E1.

In vitro, lurasidona nu a demonstrat nicio inhibiție directă sau slabă (direct sau dependentă de timp) ($IC_{50} > 5.9 \mu M$) a enzimelor citocromului P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca lurasidona să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1. Pentru administrarea medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4 cu un indice terapeutic mic, vezi pct. 4.5.

Lurasidona este un substrat *in vitro* al transportorilor de eflux P-gp și BCRP. Lurasidona nu face obiectul transportului activ de captare prin OATP1B1 sau OATP1B3.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al P-gp, BCRP și OCT1 (vezi pct. 4.5). Nu este de așteptat ca lurasidona să aibă un potențial inhibitor cu relevanță clinică asupra transportorilor OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K sau BSEP, pe baza datelor *in vitro*.

Eliminare

După administrarea de lurasidonă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 20-40 ore. După administrarea orală a unei doze marcate cu izotop radioactiv, aproximativ 67% din doză s-a regăsit în materiile fecale și 19% în urină. Urina a constat în principal dintr-un număr de metaboliți cu excreție renală minimă a compusului părinte.

Linearitate/non-linearitate

Parametrii farmacocinetici ai lurasidonei sunt proporționali cu doza într-un interval de doze zilnice totale între 18,5 mg și 148 mg (echivalent cu 20-160 mg clorhidrat de lurasidonă). Concentrațiile de lurasidonă la starea de echilibru sunt atinse în interval de 7 zile de la începerea administrării de lurasidonă.

Parametrii farmacocinetici la categorii speciale de pacienți:

Pacienți vârstnici

Au fost colectate date limitate la subiecți sănătoși cu vârsta ≥ 65 ani. Din datele colectate, s-a obținut o expunere similară comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani. Cu toate acestea, poate fi de așteptat o creștere a expunerii la pacienții vârstnici, dacă aceștia prezintă o afectare a funcției renale sau hepatice.

Insuficiență hepatică

Concentrațiile plasmatice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență hepatică Child-Pugh clasa A, B și C cu o expunere crescută de 1,5, 1,7, respectiv 3 ori.

Insuficiență renală

Concentrațiile serice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă cu o expunere crescută de 1,5, 1,9, respectiv 2,0 ori. Nu s-au investigat subiecții cu BRST ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min).

Sex

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic între sexe în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie.

Rasă

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie. S-a observat că pacienții aparținând rasei galbeneprezintă o creștere de 1,5 ori a expunerii la lurasidonă comparativ cu pacienții aparținând rasei albe.

Fumatul

Pe baza studiilor *in vitro* care au utilizat enzime hepatice umane, lurasidona nu este un substrat pentru CYP1A2; de aceea, fumatul nu ar trebui să aibă niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți a fost investigată în cazul a 49 de copii cu vârste cuprinse între 6-12 ani și 56 de adolescenți cu vârste cuprinse între 13-17 ani. Lurasidona a fost administrată sub formă de clorhidrat de lurasidonă în doze zilnice de 20, 40, 80, 120 mg (6-17 ani) sau 160 mg (numai 10-17 ani) timp de 7 zile. Nu a existat nicio corelație clară între expunerea plasmatică obținută și vârsta sau greutatea corporală. Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani a fost în general comparabilă cu cea observată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Principalele constatări în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate cu lurasidonă au fost unele modificări endocrine mediate la nivel central rezultate din creșterea prolactinemiei la șobolani, câini și maimuțe. În cadrul studiilor cu doze repetate pe termen lung, efectuate la femele de șobolan, valori crescute ale prolactinemiei au fost asociate cu efecte asupra oaselor, glandelor suprarenale și țesuturilor reproductive. În cadrul unui studiu cu doze repetate pe termen lung efectuat la câini, valori crescute ale prolactinemiei au fost asociate cu efecte asupra țesuturilor reproductive la masculi și femele.

La șobolani, lurasidona nu a avut niciun efect asupra funcției de reproducere la masculi și femele, la doze orale de 150, respectiv 0,1 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă și nici asupra dezvoltării embrionare timpurii la o doză orală de 15 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă.

Un studiu de fertilitate efectuat la femele de șobolan a determinat prelungirea ciclului estral și întârzierea copulației la doze $\geq 1,5$ mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă, iar indicii copulației și fertilității și numărul de corpi galbeni, implantări și fetuși vii au scăzut la doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă. Aceste efecte s-au datorat hiperprolactinemiei după tratamentul cu lurasidonă, afectând ciclul estral și comportamentul sexual, precum și menținerea corpului galben la femelele de șobolan, ceea ce determină o scădere a implantării și a numărului de fetuși vii. Aceste efecte legate de prolactină nu sunt considerate relevante pentru funcția reproductivă umană.

O doză unică de 10 mg/kg clorhidrat de lurasidonă administrată femelelor de șobolan gestante a determinat expunere fetală. În cadrul unui studiu de stabilire a unui interval de doze, efectuat la femele de șobolan gestante, doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă a determinat întârzierea creșterii fetale, fără semne de teratogenitate. Lurasidona nu a fost teratogenă la șobolani sau iepuri la o expunere similară dozei umane maxime recomandate (148 mg lurasidonă, echivalent cu 160 mg clorhidrat de lurasidonă) sau inferioară acesteia.

Lurasidona s-a excretat în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării.

Lurasidona nu a fost genotoxică în cadrul unei baterii de teste. În cadrul studiilor de carcinogenitate efectuate la șoareci și șobolani s-au observat tumori ale glandelor mamare și/sau ale glandei hipofize și este cel mai probabil ca acestea să fie cauzate de creșterea valorilor prolactinemiei. Aceste constatări sunt frecvente la rozătoarele tratate cu medicamente antipsihotice cu activitate de blocare a receptorului D2 al dopaminei și se consideră că sunt specifice rozătoarelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol (E 421)

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică (E468)

Hipromeloză 2910 (E 464)

Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză 2910 (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000

Ceară de carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutiile conțin 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 98 x 1 comprimate în blistere cu doze unitare perforate din aluminiu/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/913/008-014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 74 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 74,5 mg lurasidonă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Latuda 74 mg comprimate filmate: comprimate filmate ovale, de culoare verde deschis, cu dimensiunea de 12 mm x 7 mm, inscripționate cu „LD”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Latuda este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți cu vârsta de 18 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de lurasidonă este 37 mg o dată pe zi. Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Este eficace într-un interval de doze între 37 și 148 mg o dată pe zi. Creșterea dozei trebuie să se efectueze ținând cont de opinia medicului și de răspunsul clinic observat. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 148 mg.

Pacienții tratați cu doze mai mari de 111 mg o dată pe zi, care întrerup tratamentul lor pentru mai mult de trei zile ar trebui să reînceapă tratamentul cu doza de 111 mg o dată pe zi care va fi crescută până la doza optimă. Pentru toate celelalte doze pacienții pot reîncepe administrarea cu doza lor inițială, fără a fi nevoie de creșterea dozei inițiale.

Pacienți vârstnici

Recomandările de dozare pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală ($Cl_{Cr} \geq 80$ ml/min) sunt aceleași ca pentru adulții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici pot avea funcția renală scăzută, ar putea fi necesară ajustarea dozei în funcție de starea funcției renale (vezi „Insuficiență renală” mai jos).

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici tratați cu doze mai mari de lurasidonă. Nu sunt disponibile date la pacienții vârstnici tratați cu Latuda 148 mg. Este necesară prudență la tratarea pacienților ≥ 65 ani cu doze mai mari de Latuda.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 30 și < 50 ml/min), insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} > 15$ și < 30 ml/min) boală renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min), doza inițială recomandată este 18,5 mg, iar doza maximă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi. Latuda nu trebuie utilizat la pacienți cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh clasa B) și severă (Child Pugh clasa C). Doza inițială recomandată este 18,5 mg. Doza maximă zilnică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu trebuie să depășească 74 mg, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să depășească 37 mg o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lurasidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele actuale disponibile sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor medicamentoase

Se recomandă o doză inițială de 18,5 mg, iar doza maximă de lurasidonă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Ar putea fi necesară ajustarea dozei de lurasidonă în asociere cu inductori slabi și moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Pentru inhibitori și inductori puternici ai CYP3A4, vezi pct. 4.3.

Schimbarea medicamentelor antipsihotice

Datorită profilurilor farmacodinamice și farmacocinetice diferite ale medicamentelor antipsihotice, este necesar ca, în cazul în care schimbarea la alt medicament antipsihotic este considerată adecvată din punct de vedere medical, aceasta să se realizeze sub supravegherea unui clinician.

Mod de administrare

Latuda comprimate filmate se administrează pe cale orală, o dată pe zi, în timpul mesei. Dacă se administrează în afara meselor, se anticipează că expunerea la lurasidonă va fi semnificativ mai scăzută comparativ cu administrarea în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Latuda trebuie înghițite întregi, pentru a masca gustul amar. Comprimatele de Latuda trebuie administrate în fiecare zi la aceeași oră, pentru a ajuta complianța la tratament.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) și de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate apărea după câteva zile până la câteva săptămâni. În această perioadă pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.

Comportament suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în bolile psihotice și, în unele cazuri, a fost raportată la scurt timp după începerea tratamentului cu antipsihotice sau după schimbarea la un altfel de tratament. Tratamentul antipsihotic trebuie să fie însoțit de supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

Boala Parkinson

Dacă sunt prescrise pacienților cu boala Parkinson, medicamentele antipsihotice pot exacerba simptomele bolii Parkinson subiacente. De aceea, medicii trebuie să analizeze riscurile comparativ cu beneficiile atunci când prescriu Lurasidona pacienților cu boala Parkinson.

Simptome extrapiramidale (SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu reacții adverse extrapiramidale, incluzând rigiditate, tremor, facies cu aspect de mască, distonii, hipersalivație, poziție încovoiată și mers anormal. În cadrul studiilor clinice placebo controlate, efectuate la pacienți adulți cu schizofrenie, a existat o incidență crescută a SEP după tratamentul cu lurasidonă comparativ cu administrarea placebo.

Dischinezie tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive, caracterizată prin mișcări involuntare ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, inclusiv a lurasidonei.

Tulburări cardiovasculare/prelungirea intervalului QT

Este necesară prudență în cazul în care lurasidona este prescrisă la pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, hipokaliemie și în cazul utilizării concomitente a altor medicamente despre care se consideră că prelungesc intervalul QT.

Crize convulsive

Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau alte boli care ar putea coborî pragul convulsivant.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

S-a raportat că, în timpul administrării de antipsihotice, inclusiv lurasidonă, poate apărea sindromul neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă, stare de conștiență modificată și valori crescute ale creatinfosfokinazei serice. Semnele suplimentare pot include mioglobinurie (răbdomioliză) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a lurasidonei.

Pacienți vârstnici cu demență

Lurasidona nu a fost studiată la pacienții vârstnici cu demență.

Mortalitate globală

În cadrul unei metaanalize efectuate cu 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină au prezentat un risc crescut de mortalitate comparativ cu placebo.

Accident vascular cerebral

În cadrul studiilor clinice randomizate, placebo controlate, efectuate la persoane cu demență cu unele antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină, s-a observat un risc de reacții adverse vasculare cerebrale de aproximativ 3 ori mai mare. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice și nici pentru alte grupe de pacienți. Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții vârstnici cu demență care prezintă factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Tromboembolie venoasă

Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă (TEV) la utilizarea medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice se prezintă adesea cu factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu lurasidonă și trebuie luate măsuri profilactice.

Hiperprolactinemie

Lurasidona crește valorile prolactinemiei datorită antagonismului față de receptorii D2 ai dopaminei.

Creștere ponderală

S-a observat o creștere ponderală la utilizarea antipsihoticelor atipice. Se recomandă monitorizarea clinică a greutateii.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri rare de reacții adverse legate de glicemie, de exemplu creșterea glicemiei, în cadrul studiilor clinice efectuate cu lurasidonă. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc de apariție a diabetului zaharat.

Hipotensiune arterială ortostatică/sincopă

Lurasidona poate determina hipotensiune ortostatică, posibil din cauza antagonismului față de receptorii α 1-adrenergici. Trebuie luată în considerare monitorizarea semnelor vitale ortostatice la pacienții predispuși la hipotensiune arterială.

Insuficiență renală

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției renale și la pacienții cu BRST. Utilizarea la pacienții cu BRST nu a fost investigată și, de aceea, lurasidona nu trebuie utilizată la pacienții cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției hepatice (Child-Pugh clasa B și C) (vezi pct. 4.2 și 5.2). Se recomandă prudență la pacienții cu afectare severă a funcției hepatice.

Interacțiunea cu sucul de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Având în vedere efectele primare ale lurasidonei asupra sistemului nervos central, lurasidona trebuie utilizată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central și cu alcoolul etilic.

Se recomandă prudență în cazul prescrierii lurasidonei în asociere cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, unele antipsihotice diferite și unele medicamente antimalarie (de exemplu meflochină).

Interacțiuni farmacocinetice

Administrarea concomitentă de lurasidonă și suc de grepfrut nu a fost evaluată. Sucul de grepfrut inhibă CYP 3A4 și poate crește concentrația serică de lurasidonă. Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă.

Posibilitatea ca alte medicamente să afecteze lurasidona

Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotonergici. Lurasidona și metabolitul său activ ID-14283 se metabolizează în principal prin intermediul CYP3A4.

Inhibitori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitorul puternic al CYP3A4 ketoconazol a determinat o creștere de 9 ori și de 6 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la metabolitul său activ ID-14283.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și medicamente care inhibă moderat CYP3A4 (de exemplu diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil) poate crește expunerea la lurasidonă. Se estimează că inhibitorii moderați ai CYP3A4 determină o creștere de 2-5 ori a expunerii la substraturile CYP3A4.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și diltiazem (formula cu eliberare lentă), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 2,2 și 2,4 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la ID-14283 (vezi pct. 4.2). Utilizarea unei formule de diltiazem cu eliberare imediată poate determina o creștere mai mare a expunerii la lurasidonă.

Inductori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inductorul puternic al CYP3A4 rifampicină a determinat o scădere de 6 ori a expunerii la lurasidonă.

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de lurasidonă și inductori slabi (de exemplu amodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamidă) sau moderați (de exemplu bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină) ai CYP3A4 să determine o scădere < 2 ori a expunerii la lurasidonă în perioada administrării concomitente și timp de până la 2 săptămâni după întreruperea administrării inductorilor slabi sau moderați ai CYP3A4.

Dacă lurasidona este administrată concomitent cu inductori slabi sau moderați ai CYP3A4, eficacitatea lurasidonei trebuie monitorizată cu atenție și poate fi necesară ajustarea dozei.

Transportori

Lurasidona este un substrat al P-gp și BCRP *in vitro*, iar relevanța *in vivo* a acestui aspect nu este clară. Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitori ai P-gp și BCRP poate crește expunerea la lurasidonă.

Posibilitatea ca lurasidona să afecteze alte medicamente

Administrarea concomitentă de lurasidonă și midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, a determinat o creștere < 1,5 ori a expunerii la midazolam. Se recomandă monitorizare în cazul în care lurasidona se administrează concomitent cu substraturi CYP3A4 despre care se cunoaște că au un indice terapeutic îngust (de exemplu astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din secară cornută [ergotamină, dihidroergotamină]).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și digoxină (un substrat P-gp) nu a crescut expunerea la digoxină și doar a crescut ușor C_{\max} (de 1,3 ori); de aceea, se consideră că lurasidona poate fi administrată concomitent cu digoxina. Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux

P-gp și relevanța clinică a inhibării P-gp intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratului P-gp dabigatran etexilat poate duce la concentrații plasmatice crescute de dabigatran.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux BCRP și relevanța clinică a inhibării BCRP intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratelor BCRP poate duce la concentrații plasmatice crescute a acestor substraturi.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și litiu a arătat că litiul are efecte neglijabile din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă în cazul administrării concomitente cu litiu. Lurasidona nu afectează concentrațiile de litiu.

Un studiu clinic de interacțiuni medicamentoase care a investigat efectul administrării concomitente de lurasidonă la pacienți care utilizau contraceptive orale combinate, incluzând norgestimat și etinilestradiol, a arătat că lurasidona nu are efecte semnificative din punct de vedere clinic sau statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai contraceptivelor sau concentrațiilor de globuline care leagă hormonii sexuali (SHBG). De aceea, lurasidona poate fi administrată concomitent cu contraceptivele orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lurasidonei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Lurasidona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (incluzând lurasidonă) în al treilea trimestru de sarcină prezintă un risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de sevraj care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Lurasidona se excretă în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă lurasidona/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Alăptarea la femeile cărora li se administrează Latusa trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial al tratamentului justifică riscul potențial pentru copil.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat un număr de efecte asupra fertilității, legate în principal de creșterea prolactinei, care nu se consideră a fi relevante pentru funcția reproductivă umană (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lurasidona are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la folosirea utilajelor periculoase, incluzând autovehiculele, până când sunt siguri în mod rezonabil că lurasidona nu îi afectează (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lurasidonei a fost evaluată la doze de 18,5-148 mg în studii clinice efectuate la pacienți cu schizofrenie tratați timp de până la 52 săptămâni și în contextul terapeutic după punerea pe piață. Reacțiile adverse cele mai frecvente la medicament (RAM) ($\geq 10\%$) au fost acatizie și somnolență, care au fost legate de doze de până la 111 mg pe zi.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) care se bazează pe datele grupate sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat și sunt enumerate mai jos. Incidența RAM raportate în studiile clinice este înscrisă în tabel în funcție de categoria de frecvență. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Rinofaringită		
Tulburări hematologice și limfatice				Eozinofilie	Leucopenie**** Neutropenie**** Anemie****
Tulburări ale sistemului imunitar					Hipersensibilitate#
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere ponderală	Inapetență Hiperglicemie		
Tulburări psihice		Insomnie Agitație Anxietate Neliniște	Coșmaruri Catatonie		Comportament suicidal**** Atac de panică**** Tulburări ale somnului****
Tulburări ale sistemului nervos	Acatizie Somnolență*	Boala Parkinson** Amețeli Distonie*** Dischinezie	Letargie Dizartrie Dischinezia tardivă	Sindrom neuroleptic malign (SNM)	Convulsii****
Tulburări oculare			Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare					Vertij****
Tulburări cardiace			Tahicardie		Angină**** Bloc AV gradul 1**** Bradycardie****
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică Bufeuri		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
			Creșterea tensiunii arteriale		
Tulburări gastro-intestinale		Greață Vărsături Dispepsie Hipersalivație Xerostomie Durere în etajul abdominal superior Disconfort stomacal	Flatulență		Diaree**** Disfagie**** Gastrită****
Tulburări hepatobiliare			Creșterea valorilor alaninaminotransferazei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Hiperhidroză		Erupție cutanată**** Prurit**** Angioedem**** Sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculo-scheletică Creșterea valorilor plasmaticice ale creatinfosfokinazei	Rigiditate articulară Mialgie Durere cervicală Durere de spate	Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creșterea creatinemiei	Disurie		Insuficiență renală****
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Sindrom neonatal de sevraj la medicament (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Creșterea prolactinemiei		Creștere în volum a sânilor**** Mastodinie**** Galactoree**** Disfuncție erectilă**** Amenoree**** Dismenoree****
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	Tulburări ale mersului		Moarte subită care poate fi atribuită bolii cardiovasculare subiacente observate pe parcursul programului de dezvoltare clinică****

*Somnolența include termenii de reacții adverse: hipersomnie, hipersomnolență, sedare și somnolență

**Boala Parkinson include termenii de reacții adverse: bradichinezie, rigiditate extrapiramidală, hipersalivație, tulburare extrapiramidală, hipochinezie, rigiditate musculară, parkinsonism, retard psihomotor și tremor

***Distonia include termenii de reacții adverse: distonie, criză oculogiră, distonie oromandibulară, spasme ale limbii, torticolis și trismus.

***RAM observate în studii controlate și necontrolate de fază 2 și 3; totuși, incidența apariției acestora este prea redusă pentru a putea estima frecvența.

#Hipersensibilitatea poate include simptome cum ar fi umflarea gâtului, umflarea limbii, urticarie, sau simptome de angioedem, erupții cutanate sau prurit (grupate sub Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat în Tabelul 1).

Descrierea animitor reacții adverse

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de reacții cutanate și alte reacții de hipersensibilitate grave, din punct de vedere clinic, în asociere cu tratamentul cu lurasidonă, incluzând unele raportări de sindrom Stevens-Johnson.

Reacții adverse de clasă

Simptome extrapiramidale (SEP): În cadrul studiilor pe termen scurt, placebo controlate, incidența evenimentelor raportate, legate de SEP, exclusiv acatizie și agitație, a fost de 13,5% pentru pacienții tratați cu lurasidonă comparativ cu 5,8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența acatiziei la subiecții tratați cu lurasidonă a fost de 12,9% comparativ cu 3,0% la pacienții la care s-a administrat placebo.

Distonie: Simptomele de distonie, contracții anormale prelungite ale grupelor musculare, pot apărea la persoanele susceptibile în primele câteva zile de tratament. Simptomele de distonie includ: spasm al mușchilor cervicali, evoluând uneori până la tensiune la nivelul gâtului, dificultăți de înghițire, dificultăți de respirație și/sau protruzie la nivelul limbii. Cu toate că aceste simptome pot apărea la doze scăzute, ele apar mai frecvent și au un grad mai ridicat de severitate, o intensitate mai mare și la doze mai crescute de medicamente antipsihotice din prima generație. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la persoanele mai tinere.

Tromboembolie venoasă: Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă, incluzând cazuri de embolie pulmonară și de tromboză venoasă profundă, în timpul administrării de medicamente antipsihotice – cu frecvență necunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului

Nu există antidot specific pentru lurasidonă; de aceea, trebuie instituite măsurile de susținere adecvate, iar supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul se recuperează.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat, inclusiv monitorizarea electrocardiografică continuă pentru depistarea posibilelor aritmii. Dacă se administrează tratament antiaritmie, disopiramide, procainamide și chinidina prezintă un risc teoretic de efecte de prelungire a intervalului QT în cazul în care sunt administrate la pacienți în asociere cu o supradoză puternică de lurasidonă. În mod similar, proprietățile alfa-blocante ale bretiliului s-ar putea cumula cu cele ale lurasidonei, determinând o hipotensiune arterială problematică.

Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate utilizând măsurile adecvate. Nu trebuie să se utilizeze adrenalină și dopamină și nici alte simpaticomimetice cu activitate beta-agonistă, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială în contextul tratamentului blocadei alfa induse de lurasidonă. În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice.

Trebuie luat în considerare lavajul gastric (după intubare dacă pacientul este inconștient) și administrarea de cărbune activat în asociere cu un laxativ.

Posibilitatea de obnubilare, episoade convulsive sau reacție distonică la nivelul capului și gâtului după supradozaj poate determina un risc de aspirație cu emeză indusă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, antipsihotice, codul ATC: N05AE05

Mecanism de acțiune

Lurasidona este un blocant selectiv al efectelor dopaminei și monoaminei. Lurasidona se leagă puternic de receptorii dopaminergici D2 și de receptorii serotonergici 5-HT_{2A} și 5-HT₇, cu o afinitate de legare puternică de 0,994, 0,47, respectiv 0,495 nM. De asemenea, blochează receptorii α _{2c}-adrenergici și receptorii α _{2a}-adrenergici cu o afinitate de legare de 10,8, respectiv 40,7 nM. De asemenea, lurasidona manifestă un agonism parțial la receptorul 5HT-1A cu o afinitate de legare de 6,38 nM. Lurasidona nu se leagă de receptorii histaminergici sau muscarinici.

Mecanismul de acțiune al metabolitului activ minor al lurasidonei ID-14283 este similar cu cel al lurasidonei.

Dozele de lurasidonă de la 9 la 74 mg (10-80 mg clorhidrat de lurasidonă), administrate la indivizi sănătoși, au determinat o scădere dependentă de doză a legării de 11C-raclopride, un ligand al receptorilor D₂/D₃, în nucleul caudat, putamen și corpul striat ventral, detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Efecte farmacodinamice

În studiile principale de eficacitate clinică, lurasidona a fost administrată în doze de 37-148 mg lurasidonă (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă).

Eficacitate clinică

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată în cinci studii multicentrice, în regim dublu-orb, placebo controlate, cu durata de 6 săptămâni, efectuate la pacienții care au îndeplinit criteriile pentru schizofrenie din Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale, ediția a patra (DSM-IV). Dozele de lurasidonă, care nu au fost identice în cele cinci studii, au variat de la 37 la 148 mg lurasidonă (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă) o dată pe zi. În studiile pe termen scurt, obiectivul principal de eficacitate a fost definit ca modificarea medie de la momentul inițial până în Săptămâna 6 a scorurilor totale pe Scala sindromului pozitiv și negativ (PANSS), un inventar validat cu mai mulți itemi, format din cinci factori pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate/emoțiilor și anxietății/depresiei. Lurasidona a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în studiile de fază 3 (vezi Tabelul 2). Lurasidona a manifestat o separare semnificativă față de placebo începând cu Ziua 4. Suplimentar, lurasidona a fost superioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul secundar predefinit scala Impresie clinică globală – severitate (CGI-S). De asemenea, eficacitatea a fost confirmată printr-o analiză secundară a răspunsului la tratament (definit ca o scădere \geq 30% a scorului PANSS total față de momentul inițial).

Tabelul 2

Studii pentru schizofrenie: Scor total pe Scala sindromului pozitiv și negativ pentru schizofrenie (PANSS) – modificare de la momentul inițial până în Săptămâna 6 – MMRM pentru studiile D1050229, D1050231 și D1050233: Set de analiză cu intenție de tratament

Statistica studiului	Placebo	Doza de lurasidonă (b) (c)				Control activ (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studiul D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Media la momentul inițial (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Modificare medie LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Valoare p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studiul D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Media la momentul inițial (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Modificare medie LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Valoare p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studiul D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Media la momentul inițial (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Modificare medie LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Valoare p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapină 15 mg în Studiul D1050231, quetiapină cu eliberare prelungită (XR) 600 mg în Studiul D1050233.

N reprezintă numărul de subiecți conform estimării modelului.

(b) Valorile p pentru lurasidonă comparativ cu placebo au fost ajustate pentru mai multe comparații. Valorile p pentru olanzapină și quetiapină XR comparativ cu placebo nu au fost ajustate.

(c) Dozele de lurasidonă de 37, 74, 111 și 148 mg sunt echivalente cu cantitatea de 40, 80, 120 și 160 mg clorhidrat de lurasidonă.

În studiile pe termen scurt nu s-a observat o corelație doză-răspuns consistentă.

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul de întreținere pe termen lung (37-148 mg lurasidonă o dată pe zi (echivalent cu 40-160 mg clorhidrat de lurasidonă)) a fost demonstrată în cadrul unui studiu de non-inferioritate cu durata de 12 luni efectuat cu quetiapină cu eliberare prelungită (XR) (200-800 mg o dată pe zi). Lurasidona nu a fost inferioară quetiapinei XR în ceea ce privește timpul scurs până la recidiva schizofreniei. Lurasidona a prezentat o ușoară creștere a greutateii corporale și a indicelui de masă corporală de la momentul inițial până în Luna 12 (Media (SD): 0,73 (3,36) kg, respectiv 0,28 (1,17) kg/m²) comparativ cu quetiapina XR (1,23 (4,56) kg, respectiv 0,45 (1,63) kg/m²). La nivel global, lurasidona a avut un efect neglijabil asupra greutateii și altor parametri metabolici, incluzând colesterolul total, trigliceridele și valorile glicemiei.

În cadrul unui studiu pe termen lung, pacienții clinic stabili au fost tratați cu 37–111 mg lurasidonă (echivalent cu 40-120 mg clorhidrat de lurasidonă) sau risperidonă 2 - 6 mg. În acel studiu rata de recidivă pe o perioadă de peste 12 luni a fost de 20% pentru lurasidonă și 16% pentru risperidonă. Această diferență s-a apropiat de, dar nu a atins, semnificația statistică.

În cadrul unui studiu pe termen lung realizat pentru evaluarea menținerii efectului, lurasidona a fost mai eficace decât placebo în menținerea controlului asupra simptomelor și în întârzierea recidivei schizofreniei. După ce au fost tratați pentru un episod acut și au fost stabili timp de cel puțin 12

săptămâni cu lurasidonă, pacienții au fost randomizați în mod dublu-orb pentru a continua tratamentul cu lurasidonă sau cu placebo, până în momentul în care au prezentat o recidivă a simptomelor de schizofrenie. La analiza primară a timpului scurs până la recidivă în care pacienții retrași fără recidivă au fost cenzurați la momentul retragerii, pacienții cărora li se administrase lurasidonă au prezentat un timp semnificativ mai lung scurs până la recidivă comparativ cu pacienții care luaseră placebo ($p=0,039$). Estimările Kaplan-Meier ale probabilității de recidivă la săptămâna 28 au fost de 42,2% pentru lurasidonă și 51,2% pentru placebo. Probabilitatea discontinuităților de toate cauzele la săptămâna 28 a fost de 58,2% pentru lurasidonă și de 69,9% pentru placebo ($p=0.072$).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lurasidonă la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația schizofrenie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lurasidona atinge concentrațiile plasmatice maxime în aproximativ 1-3 ore.

În cadrul unui studiu privind efectele alimentelor, C_{max} medie și ASC ale lurasidonei au crescut de aproximativ 2-3 ori, respectiv de 1,5-2 ori în cazul administrării cu alimente, comparativ cu valorile observate în condiții *a jeun*.

Distribuție

După administrarea a 37 mg lurasidonă (echivalent cu 40 mg clorhidrat de lurasidonă), volumul de distribuție aparent mediu a fost de aproximativ 6000 l. Lurasidona se leagă puternic (~99%) de proteinele serice.

Metabolizare

Lurasidona este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4. Principalele căi de metabolizare sunt N-dealchilarea oxidativă, hidroxilarea inelului norbornan și S-oxidarea.

Lurasidona este metabolizată în doi metaboliți activi (ID-14283 și ID-14326) și doi metaboliți inactivi (ID-20219 și ID-20220). Lurasidona și metaboliții acesteia ID-14283, ID-14326, ID-20219 și ID-20220 corespund cu aproximativ 11,4, 4,1, 0,4, 24, respectiv 11% din radioactivitatea serică.

CYP3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea metabolitului activ ID-14283. Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotonergici.

Pe baza studiilor *in vitro*, lurasidona nu este un substrat pentru enzimele CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP2E1.

In vitro, lurasidona nu a demonstrat nicio inhibiție directă sau slabă (direct sau dependentă de timp) ($IC_{50} > 5.9 \mu M$) a enzimelor citocromului P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca lurasidona să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1. Pentru administrarea medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4 cu un indice terapeutic mic, vezi pct. 4.5.

Lurasidona este un substrat *in vitro* al transportorilor de eflux P-gp și BCRP. Lurasidona nu face obiectul transportului activ de captare prin OATP1B1 sau OATP1B3.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al P-gp, BCRP și OCT1 (vezi pct. 4.5). Nu este de așteptat ca lurasidona să aibă un potențial inhibitor cu relevanță clinică asupra transportorilor OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K sau BSEP, pe baza datelor *in vitro*.

Eliminare

După administrarea de lurasidonă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 20-40 ore. După administrarea orală a unei doze marcate cu izotop radioactiv, aproximativ 67% din doză s-a regăsit în materiile fecale și 19% în urină. Urina a constat în principal dintr-un număr de metaboliți cu excreție renală minimă a compusului părinte.

Linearitate/non-linearitate

Parametrii farmacocinetici ai lurasidonei sunt proporționali cu doza într-un interval de doze zilnice totale între 18,5 mg și 148 mg (echivalent cu 20-160 mg clorhidrat de lurasidonă). Concentrațiile de lurasidonă la starea de echilibru sunt atinse în interval de 7 zile de la începerea administrării de lurasidonă.

Parametrii farmacocinetici la categorii speciale de pacienți:

Pacienți vârstnici

Au fost colectate date limitate la subiecți sănătoși cu vârsta ≥ 65 ani. Din datele colectate, s-a obținut o expunere similară comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani. Cu toate acestea, poate fi de așteptat o creștere a expunerii la pacienții vârstnici, dacă aceștia prezintă o afectare a funcției renale sau hepatice.

Insuficiență hepatică

Concentrațiile plasmatice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență hepatică Child-Pugh clasa A, B și C cu o expunere crescută de 1,5, 1,7, respectiv 3 ori.

Insuficiență renală

Concentrațiile serice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă cu o expunere crescută de 1,5, 1,9, respectiv 2,0 ori. Nu s-au investigat subiecții cu BRST ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min).

Sex

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic între sexe în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie.

Rasă

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie. S-a observat că pacienții aparținând rasei galbene prezintă o creștere de 1,5 ori a expunerii la lurasidonă comparativ cu pacienții aparținând rasei albe.

Fumatul

Pe baza studiilor *in vitro* care au utilizat enzime hepatice umane, lurasidona nu este un substrat pentru CYP1A2; de aceea, fumatul nu ar trebui să aibă niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți a fost investigată în cazul a 49 de copii cu vârste cuprinse între 6-12 ani și 56 de adolescenți cu vârste cuprinse între 13-17 ani. Lurasidona a fost administrată sub formă de clorhidrat de lurasidonă în doze zilnice de 20, 40, 80, 120 mg (6-17 ani) sau 160 mg (numai 10-17 ani) timp de 7 zile. Nu a existat nicio corelație clară între expunerea plasmatică obținută și vârsta sau greutatea corporală. Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani a fost în general comparabilă cu cea observată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Principalele constatări în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate cu lurasidonă au fost unele modificări endocrine mediate la nivel central rezultate din creșterea prolactinemiei la șobolani, câini și maimuțe. În cadrul studiilor cu doze repetate pe termen lung, efectuate la femele de șobolan, valori crescute ale prolactinemiei au fost asociate cu efecte asupra oaselor, glandelor suprarenale și țesuturilor reproductive. În cadrul unui studiu cu doze repetate pe termen lung efectuat la câini, valori crescute ale prolactinemiei au fost asociate cu efecte asupra țesuturilor reproductive la masculi și femele.

La șobolani, lurasidona nu a avut niciun efect asupra funcției de reproducere la masculi și femele, la doze orale de 150, respectiv 0,1 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă și nici asupra dezvoltării embrionare timpurii la o doză orală de 15 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă.

Un studiu de fertilitate efectuat la femele de șobolan a determinat prelungirea ciclului estral și întârzierea copulației la doze $\geq 1,5$ mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă, iar indicii copulației și fertilității și numărul de corpi galbeni, implantări și fetoși vii au scăzut la doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă. Aceste efecte s-au datorat hiperprolactinemiei după tratamentul cu lurasidonă, afectând ciclul estral și comportamentul sexual, precum și menținerea corpului galben la femelele de șobolan, ceea ce determină o scădere a implantării și a numărului de fetoși vii. Aceste efecte legate de prolactină nu sunt considerate relevante pentru funcția reproductivă umană.

O doză unică de 10 mg/kg clorhidrat de lurasidonă administrată femelelor de șobolan gestante a determinat expunere fetală. În cadrul unui studiu de stabilire a unui interval de doze, efectuat la femele de șobolan gestante, doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă a determinat întârzierea creșterii fetale, fără semne de teratogenitate. Lurasidona nu a fost teratogenă la șobolani sau iepuri la o expunere similară dozei umane maxime recomandate (148 mg lurasidonă, echivalent cu 160 mg clorhidrat de lurasidonă) sau inferioară acesteia.

Lurasidona s-a excretat în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării.

Lurasidona nu a fost genotoxică în cadrul unei baterii de teste. În cadrul studiilor de carcinogenitate efectuate la șoareci și șobolani s-au observat tumori ale glandelor mamare și/sau ale glandei hipofize și este cel mai probabil ca acestea să fie cauzate de creșterea valorilor prolactinemiei. Aceste constatări sunt frecvente la rozătoarele tratate cu medicamente antipsihotice cu activitate de blocare a receptorului D2 al dopaminei și se consideră că sunt specifice rozătoarelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol (E 421)

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică (E468)

Hipromeloză 2910 (E 464)

Stearat de magneziu (E 470b)

Filmi

Hipromeloză 2910 (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000

Oxid galben de fier (E 172)

Indigotină (E 132)
Ceară de carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutiile conțin 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 98 x 1 comprimate în blistere cu doze unitare perforate din aluminiu/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/913/015-021

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Limited,
Bray Business Park,
Kilruddery,
Co. Wicklow,
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 18,5 mg comprimate filmate
lurasidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 18,6 mg lurasidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
98 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/913/001 14 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/002 28 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/003 30 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/004 56 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/005 60 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/006 90 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/007 98 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Latuda 18.5 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 18,5 mg comprimate
lurasidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Latuda 37 mg comprimate filmate
lurasidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 37,2 mg lurasidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
98 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/913/008 14 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/009 EU/1/14/913/010 30 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/011 56 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/012 60 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/013 90 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/014 98 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Latuda 37 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 37 mg comprimate
lurasidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 74 mg comprimate filmate
lurasidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 74,5 mg lurasidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
98 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/913/015 14 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/016 28 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/017 30 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/018 56 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/019 60 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/020 90 x 1 comprimate filmate
EU/1/14/913/021 98 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Latuda 74 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 74 mg comprimate
lurasidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Latuda 18,5 mg comprimate filmate

Latuda 37 mg comprimate filmate

Latuda 74 mg comprimate filmate

lurasidonă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Latuda și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Latuda
3. Cum să luați Latuda
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Latuda
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Latuda și pentru ce se utilizează

Latuda conține substanța activă lurasidonă și aparține unui grup de medicamente denumite antipsihotice. Se utilizează pentru tratamentul simptomelor schizofreniei la adulți cu vârsta 18 ani sau mai mare. Lurasidona acționează prin blocarea receptorilor de la nivelul creierului de care substanțele dopamina și serotonina se atașează. Dopamina și serotonina sunt neurotransmițători (substanțe care permit celulelor nervoase să comunice una cu alta) care sunt implicați în simptomele schizofreniei. Blocând acești receptori, lurasidona ajută la normalizarea activității creierului, reducând simptomele schizofreniei.

Schizofrenia este o tulburare cu simptome cum sunt auzirea unor lucruri, vederea sau perceperea unor lucruri care nu sunt acolo, convingeri greșite, suspiciune neobișnuită, persoana devine retrasă, are un discurs și un comportament incoerent și platitudine emoțională. De asemenea, persoanele cu această tulburare se pot simți deprimare, anxioase, vinovate sau tensionate. Acest medicament se utilizează pentru ameliorarea simptomelor dumneavoastră de schizofrenie.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Latuda

Nu luați Latuda:

- dacă sunteți alergic la lurasidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).

- dacă luați medicamente care pot afecta concentrațiile de lurasidonă din sângele dumneavoastră, cum sunt:
 - medicamente pentru tratamentul infecțiilor micotice, cum sunt itraconazol, ketoconazol (cu excepția șamponului), posaconazol sau voriconazol
 - medicamente pentru tratamentul infecțiilor, cum este antibioticul claritromicină sau telitromicină
 - medicamente pentru tratamentul infecției HIV, cum sunt cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir
 - boceprevir și telaprevir (medicamente pentru tratamentul hepatitei cronice)
 - nefazodonă (un medicament pentru tratamentul depresiei)
 - rifampicină (un medicament pentru tratamentul tuberculozei)
 - carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (medicamente pentru episoade convulsive)
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*) (medicament pe bază de plante pentru depresie).

Atenționări și precauții

Ar putea dura câteva zile sau chiar câteva săptămâni până când acest medicament își face efectul pe deplin. Adresați-vă medicului dacă aveți întrebări în legătură cu acest medicament.

Înainte să luați acest medicament sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, mai ales dacă aveți:

- boala Parkinson sau demență
- ați fost diagnosticat cu o boală ale cărei simptome includ temperatură crescută și rigiditate musculară (cunoscută și sub denumirea de sindrom neuroleptic malign) sau dacă ați manifestat vreodată rigiditate, tremor sau probleme de mișcare (simptome extrapiramidale) sau mișcări anormale ale limbii sau feței (dischinezie tardivă). Trebuie să știți că aceste boli pot fi cauzate de acest medicament.
- o boală de inimă sau tratament pentru o boală de inimă care vă face să fiți predispus la scăderea tensiunii arteriale sau dacă există în antecedentele dumneavoastră familiale bătăi neregulate ale inimii (incluzând prelungirea intervalului QT).
- antecedente de episoade convulsive (crize) sau epilepsie
- antecedente de cheaguri de sânge sau dacă altcineva din familia dumneavoastră a avut cheaguri de sânge, deoarece medicamentele pentru schizofrenie au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge
- concentrații crescute ale hormonului prolactină în sânge
- diabet zaharat sau sunteți predispus la diabet zaharat
- funcție scăzută a rinichilor
- funcție scăzută a ficatului
- o creștere în greutatea
- o scădere a tensiunii arteriale când stați în picioare, care poate provoca leșin.

Dacă aveți oricare dintre aceste boli, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece acesta ar putea dori să vă ajusteze doza, să vă monitorizeze cu mai multă atenție sau să oprească tratamentul cu Latuda.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor la acești pacienți.

Latuda împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă luați:

- orice medicamente care acționează de asemenea la nivelul creierului, deoarece efectele acestora se pot cumula în mod negativ cu efectele Latuda la nivelul creierului
- medicamente care scad tensiunea arterială, deoarece și acest medicament poate scădea tensiunea arterială

- medicamente pentru boala Parkinson și sindromul picioarelor neliniștite (de exemplu levodopa), deoarece acest medicament îi poate reduce efectele
- medicamente care conțin derivați alcaloizi din seacă cornută (utilizate pentru tratamentul migrenelor) și alte medicamente, incluzând terfenadină și astemizol (utilizate pentru tratamentul febrei fânului și al altor boli alergice), cisapridă (utilizată pentru tratamentul unor probleme digestive), pimizidă (utilizată pentru tratamentul unor boli psihice), chinidină (utilizată pentru tratamentul unor boli de inimă), bepridil (utilizat pentru tratamentul durerilor la nivelul pieptului).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente, deoarece ar putea fi necesar ca medicul să vă modifice doza medicamentului respectiv în timpul tratamentului cu Latuda.

Următoarele medicamente pot crește concentrațiile de lurasidonă din sângele dumneavoastră:

- diltiazem (pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute)
- eritromicină (pentru tratamentul infecțiilor)
- fluconazol (pentru tratamentul infecțiilor micotice)
- verapamil (pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau al durerilor în piept).

Următoarele medicamente pot scădea concentrațiile de lurasidonă din sângele dumneavoastră:

- amprenavir, efavirenz, etravirină (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- aprepitant (pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor)
- amodafinil, modafinil (pentru tratamentul somnolenței)
- bosentan (pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau al ulcerărilor de la nivelul degetelor de la mâini)
- nafcilină (pentru tratamentul infecțiilor)
- prednison (pentru tratamentul bolilor inflamatorii)
- rufinamidă (pentru tratamentul episoadelor convulsive).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente, deoarece ar putea fi necesar ca medicul să vă modifice doza de Latuda.

Latuda împreună cu alimente, băuturi și alcool

Alcoolul etilic trebuie evitat când luați acest medicament. Aceasta deoarece alcoolul etilic va avea un efect cumulativ negativ.

Nu beți suc de grepfrut în timp ce luați acest medicament. Grepfrutul poate afecta modul în care acționează acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii decât dacă medicul dumneavoastră a fost de acord cu acest lucru.

Dacă medicul dumneavoastră decide că beneficiul potențial al tratamentului în timpul sarcinii justifică riscul potențial pentru făt, medicul vă va monitoriza cu atenție bebelușul după naștere. Aceasta deoarece pot apărea următoarele simptome la fătul unei mame care a utilizat lurasidonă în ultimul trimestru (ultimele trei luni) de sarcină:

- tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire.

Dacă bebelușul dumneavoastră manifestă oricare dintre aceste simptome, trebuie să vă adresați medicului.

Nu se cunoaște dacă lurasidona trece în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu acest medicament pot apărea somnolență, amețeală și probleme de vedere (vezi punctul 4 Reacții adverse posibile). Nu conduceți vehicule și nu folosiți echipamente sau utilaje înainte de a ști că acest medicament nu vă influențează în mod negativ.

3. Cum să luați Latuda

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială recomandată este 37 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate crește sau scădea doza în intervalul cuprins între 18.5 mg și 148 mg o dată pe zi. Doza maximă nu trebuie să depășească 148 mg o dată pe zi.

Medicul va decide care este doza dumneavoastră, iar acest lucru poate depinde de:

- cât de bine răspundeți la o doză
- dacă luați alte medicamente (vezi punctul 2 Latuda împreună cu alte medicamente)
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul.

Înghițiți comprimatul (comprimatele) întreg(i) cu apă, pentru a nu simți gustul amar. Trebuie să luați doza zilnic, cu regularitate, la aceeași oră, pentru a vă fi mai ușor să vă amintiți. Trebuie să luați acest medicament în timpul mesei sau imediat după ce ați mâncat, deoarece acest lucru vă ajută organismul să asimileze medicamentul și îi permite acestuia să acționeze mai bine.

Dacă luați mai mult Latuda decât trebuie

Dacă luați o cantitate mai mare decât trebuie din acest medicament, adresați-vă imediat medicului. Este posibil să manifestați somnolență, oboseală, mișcări anormale ale corpului, probleme când stați în picioare și când mergeți, amețeală din cauza tensiunii arteriale scăzute și bătăi anormale ale inimii.

Dacă uitați să luați Latuda

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați doza următoare în ziua de după doza uitată. Dacă uitați să luați două sau mai multe doze, adresați-vă medicului.

Dacă încetați să luați Latuda

Dacă încetați să luați acest medicament, efectele acestuia se vor pierde. Nu trebuie să încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru, deoarece este posibil ca simptomele dumneavoastră să reapară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați oricare dintre simptomele următoare, **consultați imediat medicul:**

- O reacție alergică severă, manifestată prin febră, umflarea gurii, feței, buzei sau limbii, dificultăți de respirație, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele și, uneori, scăderea tensiunii arteriale. Aceste reacții se observă rar (pot afecta până la 1 persoană din 1000).
- O erupție gravă la nivelul pielii, însoțită de bășici, care afectează pielea, gura, ochii și organele genitale (sindrom Stevens-Johnson).

- Febră, transpirații, rigiditate musculară și stare de conștiință redusă. Acestea ar putea fi simptome ale unei afecțiuni numite sindrom neuroleptic malign. Aceste reacții sunt observate rar (pot afecta până la 1 din 1 persoană din 1000).
- Cheaguri de sânge în vene, mai ales la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și înroșirea piciorului), care se pot deplasa prin vasele de sânge până la plămâni, determinând durere în piept și dificultăți de respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, consultați imediat medicul.

De asemenea, pot apărea următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- senzație de neliniște și imposibilitatea de a sta pe loc
- somnolență.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Parkinsonism: acesta este un termen medical care descrie multe simptome care includ: creșterea secreției de salivă sau apă în gură, salivă în exces, spasme când îndoiți membrele, mișcări lente, reduse sau diminuate ale corpului, lipsa expresiei faciale, tensiune musculară, rigiditate la nivelul cefei, rigiditate musculară, pași mici, târâți, grăbiți și lipsa mișcărilor normale ale brațelor în timpul mersului, clipit persistent ca răspuns la lovirea ușoară a frunții (un reflex anormal)
- probleme de vorbire, mișcări musculare neobișnuite; o serie de simptome cunoscute sub denumirea de simptome extrapiramidale (SEP) care de regulă implică mișcări musculare involuntare, neobișnuite, fără sens.
- amețelă
- spasme musculare și rigiditate musculară
- greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău)
- indigestie
- uscăciune a gurii sau salivă în exces
- dureri abdominale
- dificultăți ale somnului, oboseală, agitație și anxietate
- creștere în greutate
- creșterea creatinfosfokinazei (o enzimă din mușchi) care se observă la analizele de sânge
- creșterea concentrațiilor creatininei (un marker al funcționării rinichilor) observată la analizele de sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- vorbire neclară
- coșmaruri
- dureri musculare
- dureri articulare
- probleme la mers
- postură rigidă
- creșterea concentrațiilor prolactinei din sânge, glucozei din sânge (zahărului din sânge), unor enzime ale ficatului, care se observă la analizele de sânge
- creșterea tensiunii arteriale
- scăderea tensiunii arteriale când stați în picioare, ceea ce poate determina leșin
- bătăi ale inimii rapide
- răceală obișnuită
- bufeuri
- vedere încețoșată
- scăderea apetitului pentru alimente
- transpirație în exces
- durere la urinare.
- mișcări necontrolate ale gurii, limbii și membrelor (dischinezie tardivă)

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000):

- Rabdomioliză, care reprezintă dezintegrarea fibrelor musculare, ceea ce conduce la eliberarea conținutului fibrei musculare (mioglobină) în fluxul sanguin și se manifestă prin durere musculară, senzație de rău, confuzie, puls și ritm cardiac anormale și posibil urină de culoare închisă
- Creșterea eozinofilelor (un tip de globule albe).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- valori scăzute de globule albe (care luptă împotriva infecțiilor) și de globule roșii (care transportă oxigenul în organism)
- rănirea deliberată a propriei persoane
- senzație bruscă de anxietate
- tulburări ale somnului
- senzație de învârtire
- episoade convulsive (crize)
- durere la nivelul pieptului
- impulsuri nervoase anormale la nivelul inimii
- puls încetinit
- diaree
- dificultăți de înghițire
- umflarea limbii sau gâtului
- iritarea membranei care căptușește stomacul
- erupție trecătoare pe piele, care poate fi însoțită de mâncărimi și poate include umflare, formare de bășici sau pete roșii pe piele
- insuficiență renală
- nou-născuții pot manifesta următoarele: agitație, tonus muscular crescut sau scăzut, tremor, somnolență, probleme de respirație sau hrănire
- mărirea anormală de volum a sânilor, dureri la nivelul sânilor, secreție de lapte din sâni
- probleme de erecție
- menstruații dureroase sau absența menstruației
- moarte subită asociată cu o boală de inimă.

La persoanele vârstnice cu demență, s-a raportat un număr ușor crescut de decese la pacienții care luau medicamente pentru schizofrenie comparativ cu cei care nu luau aceste medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Latuda

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Latuda

- Substanța activă este lurasidonă.
Fiecare 18,5 mg comprimat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 18,6 mg lurasidonă.
Fiecare 37 mg comprimat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 37,2 mg lurasidonă.
Fiecare 74 mg comprimat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 74,5 mg lurasidonă.
- Celelalte componente sunt manitol, amidon pregelatinizat, croscarmeloză sodică, hipromeloză, stearat de magneziu (E 470b), dioxid de titan (E171), macrogol, oxid galben de fier (E172) (prezent în comprimatele de 74 mg), indigotină (E132) (prezentă în comprimatele de 74 mg) și ceară de carnauba (E903).

Cum arată Latuda și conținutul ambalajului

- Latuda 18,5 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, inscripționate cu „LA”
- Latuda 37 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, inscripționate cu „LB”
- Latuda 74 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare verde deschis, inscripționate cu „LD”.

Latuda comprimate filmate sunt disponibile în ambalaje conținând 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 98 x 1 comprimate filmate în blistere cu doze unitare perforate din aluminiu/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Takeda Pharma A/S,
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

Fabricantul

Takeda Ireland Limited,
Bray Business Park,
Kilruddery,
Co. Wicklow,
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél./Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf/Tel: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: + 47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: + 46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

United Kingdom

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.
Tel: +44 (0) 2078 212 840

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-uri pentru lurasidona, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Cumulativ, în acest RPAS au fost raportate 239 de evenimente de dischinezie tardivă și simptome conexe asociate cu utilizarea de lurasidonă, dintre care 19 au fost grave. Au existat 116 cazuri spontane de raportare a Termenului Preferat (TP) de dischinezie tardivă. Asocierea temporală a evenimentelor de dischinezie tardivă cu tratamentul cu lurasidonă și o plauzibilitate biologică sprijină suplimentar o actualizare a informațiilor referitoare la produs, caz în care dischinezia tardivă ar trebui să fie adăugată ca o reacție adversă. Pe baza studiilor clinice controlate cu placebo, categoria de frecvență a fost identificată ca fiind mai puțin frecventă.

Prin urmare, din perspectiva datelor prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC (Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență) a considerat că sunt justificate modificările la informațiile cu privire la medicamentele care conțin lurasidonă.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației(lor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru lurasidona, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin lurasidonă este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației(lor) de punere pe piață.