

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Latuda 18,5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 18,6 mg Lurasidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Latuda 18,5 mg Filmtabletten: weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit 6 mm Durchmesser und Prägung „LA“

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Latuda ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für Lurasidon beträgt 37 mg einmal täglich. Es ist keine initiale Dosistitration erforderlich. Es wirkt in einem Dosisbereich von 37 bis 148 mg einmal täglich. Eine Erhöhung der Dosierung sollte sich nach ärztlichem Ermessen und dem klinischen Ansprechen richten. Die maximale Tagesdosis sollte 148 mg nicht überschreiten.

Patienten, die eine höhere Dosis als 111 mg einmal täglich erhalten und ihre Behandlung länger als drei Tage unterbrechen, sollten mit einer Dosis von 111 mg einmal täglich die Behandlung wieder beginnen und auf ihre optimale Dosis auftitriert werden. Bei allen anderen Dosierungen können die Patienten sofort mit ihrer vorherigen Dosis wieder starten und benötigen keine Auftitration.

#### *Ältere Menschen*

Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$ ) gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Da ältere Patienten eine verringerte Nierenfunktion aufweisen können, können jedoch Dosisanpassungen entsprechend dem jeweiligen Funktionsstatus der Niere erforderlich sein (siehe unten: Eingeschränkte Nierenfunktion). Es sind nur begrenzte Daten für die Behandlung von älteren Patienten mit höheren Dosen von Lurasidon verfügbar. Es liegen keine Daten über die Behandlung von älteren Patienten mit 148 mg Lurasidon vor. Bei der Behandlung von Patienten  $\geq 65$  Jahren mit höheren Dosen von Lurasidon ist Vorsicht geboten.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 30$  und  $< 50$  ml/min), schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl  $> 15$  und  $< 30$  ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) (CrCl  $< 15$  ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 18,5 mg und die Höchstdosis sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. Lurasidon sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist eine klinische Überwachung ratsam.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 18,5 mg. Die Höchstdosis sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 74 mg einmal täglich und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen 37 mg einmal täglich nicht überschreiten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lurasidon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, allerdings ist keine Empfehlung zur Dosierung möglich.

### *Dosisanpassung aufgrund von Interaktionen*

In Kombination mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren wird eine Anfangsdosis von 18,5 mg empfohlen und die Höchstdosis von Lurasidon sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. In Kombination mit leichten bis mäßigen CYP3A4-Induktoren kann eine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Für starke CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren siehe Abschnitt 4.3.

### *Umstellung zwischen Antipsychotika*

Aufgrund unterschiedlicher pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Profile innerhalb der Gruppe der Antipsychotika ist eine klinische Überwachung erforderlich, wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.

### Art der Anwendung

Latuda Filmtabletten werden einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition von Lurasidon nach Einnahme auf nüchternen Magen signifikant geringer sein wird als nach Einnahme mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2).

Latuda Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Latuda Tabletten sollten jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, um die Compliance zu unterstützen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

##### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet. Eine engmaschige Überwachung sollte die antipsychotische Therapie von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

##### Parkinson-Krankheit

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit können antipsychotische Arzneimittel die Symptome verschlechtern. Bei der Verordnung von Lurasidon für Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten die Ärzte daher die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen.

##### Extrapyramidale Symptome (EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften gehen mit extrapyramidalen Nebenwirkungen, einschließlich Rigidität, Zittern, maskenartigem Gesicht, Dystonien, Hypersalivation, einer gesenkten Haltung und Gangstörungen einher. In Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie kam es nach Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu Placebo zu einem häufigeren Auftreten von EPS.

##### Tardive Dyskinesie

Arzneimittel mit antagonistischer Wirkung am Dopaminrezeptor werden mit der Induktion von Spätdyskinesien in Verbindung gebracht, die durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts charakterisiert sind. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Lurasidon, in Betracht gezogen werden.

##### Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Verlängerung der QT-Zeit in der Familienanamnese oder Hypokaliämie verordnet wird und wenn Lurasidon in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die QT-Zeit verlängern können.

##### Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen können, sollte Lurasidon mit Vorsicht angewendet werden.

##### Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

In Verbindung mit Antipsychotika, inklusive Lurasidon, wurde über das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms berichtet, das durch Hyperthermie, Rigidität, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In diesem Fall sind alle Antipsychotika, einschließlich Lurasidon, abzusetzen.

##### Ältere Patienten mit Demenz

Lurasidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht.

##### Gesamtmortalität

In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf.

### Schlaganfälle

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Lurasidon sollte bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen, mit Vorsicht angewendet werden.

### Venöse Thromboembolien

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Lurasidon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

### Hyperprolaktinämie

Lurasidon verursacht aufgrund einer Hemmung der Dopamin-D2-Rezeptoren einen Anstieg des Prolaktin-Spiegels.

### Gewichtszunahme

Bei Anwendung von atypischen Neuroleptika wurde Gewichtszunahme beobachtet. Eine klinische Überwachung des Gewichts wird empfohlen.

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z. B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Lurasidon berichtet. Bei Diabetikern oder Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung ratsam.

### Orthostatische Hypotonie/Synkope

Lurasidon kann, vermutlich aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus, orthostatische Hypotonie verursachen. Bei Patienten, die anfällig für Hypotonie sind, sollte eine Überwachung der orthostatischen Vitalparameter in Betracht gezogen werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Daher sollte Lurasidon bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (Child-Pugh Class B und C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

### Interaktion mit Grapefruchtsaft

Grapefruchtsaft sollte während der Lurasidontherapie vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Da Lurasidon hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei Kombination mit anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Arzneimittel gegen Malaria (z. B. Mefloquin).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lurasidon und Grapefruitsaft wurde nicht untersucht. Grapefruitsaft hemmt CYP 3A4 und kann die Serumkonzentration von Lurasidon erhöhen. Während der Behandlung mit Lurasidon sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

#### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Lurasidon

Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 führen über dopaminerge und serotonerge Rezeptoren zum pharmakodynamischen Effekt. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

##### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die Anwendung von Lurasidon zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die Exposition von Lurasidon und seinem aktiven Metaboliten ID-14283 entsprechend um das 9- und 6-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Arzneimitteln, die CYP3A4 mäßig hemmen (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil), kann die Exposition gegenüber Lurasidon erhöhen. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Diltiazem führen wahrscheinlich zu einer 2 - 5-fachen Erhöhung der Exposition von CYP3A4-Substraten.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Diltiazem (langsam freisetzende Formulierung), einem mäßigen CYP3A4- Inhibitor, führte zu einer 2,2- und entsprechend 2,4-fachen Erhöhung in der Exposition von Lurasidon und ID-14283 (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung einer schnell freisetzenden Formulierung von Diltiazem könnte zu einer stärkeren Erhöhung der Lurasidon-Exposition führen.

##### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon und starken CYP3A4-Induktoren [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)] (siehe Abschnitt 4.3) ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin ergab eine 6-fache Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit geringen (z. B. Armodafinil, Amprenavir, Aprepitant, Prednison, Rufinamid) oder mäßigen (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) Induktoren von CYP3A4 führt bei gleichzeitiger Anwendung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Anwendung der geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren voraussichtlich zu einer < 2-fachen Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Wenn Lurasidon zusammen mit geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren gegeben wird, muss die Wirkung von Lurasidon sorgfältig überwacht werden und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

### *Transporter*

Lurasidon ist *in vitro* ein P-gp- und BCRP-Substrat, die *in vivo*-Relevanz hierfür ist unklar. Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren kann die Exposition von Lurasidon erhöhen.

### Möglicher Einfluss von Lurasidon auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, führte zu einer < 1,5-fachen erhöhten Exposition von Midazolam. Eine Überwachung wird empfohlen, wenn Lurasidon und CYP3A4-Substrate, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite besitzen (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide [Ergotamin, Dihydroergotamin]) gleichzeitig angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Digoxin (einem P-gp-Substrat) erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin nicht und die  $C_{max}$  nur leicht (1,3-fach), weshalb die Auffassung vertreten wird, dass Lurasidon zusammen mit Digoxin angewendet werden kann. Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des Effluxtransporters P-gp. Die klinische Relevanz einer intestinalen P-gp-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Gabe mit dem P-gp-Substrat Dabigatranetexilat kann zu erhöhten Dabigatran-Plasmakonzentrationen führen.

Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des Effluxtransporters BCRP. Die klinische Relevanz einer intestinalen BCRP-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von BCRP-Substraten kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Lithium ließ darauf schließen, dass Lithium klinisch vernachlässigbare Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lurasidon besitzt, weshalb bei gleichzeitiger Anwendung mit Lithium keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich ist. Lurasidon hat keinen Einfluss auf die Lithium-Konzentrationen.

Eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen, die die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Lurasidon bei Patientinnen untersuchte, die orale kombinierte Verhütungsmittel wie Norgestimat und Ethinylestradiol erhielten, ergab, dass Lurasidon keine klinischen oder statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Verhütungsmittel oder die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) hat. Daher kann Lurasidon zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lurasidon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lurasidon soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons Antipsychotika (einschließlich Lurasidon) exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

## Stillzeit

Lurasidon wurde bei säugenden Ratten in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Lurasidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Lurasidon darf nur dann während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den zu stillenden Säugling rechtfertigt.

## Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reihe von Auswirkungen auf die Fertilität, die hauptsächlich mit einer Erhöhung der Prolaktin-Konzentrationen in Zusammenhang stehen und als nicht relevant für die menschliche Fortpflanzung eingestuft werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Lurasidon hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Lurasidon auf diese Fähigkeiten keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lurasidon wurde bei Patienten mit Schizophrenie in klinischen Studien bis zu 52 Wochen in Dosen von 18,5 - 148 mg und nach der Markteinführung untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (UAW) ( $\geq 10\%$ ) waren Akathisie und Schläfrigkeit, die bei Dosierungen bis zu 111 mg täglich, dosisabhängig auftraten.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die aus den gepoolten Daten erfassten, unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung gelistet. Die Häufigkeit der in klinischen Studien berichteten UAW wird in Häufigkeitskategorien tabellarisch dargestellt. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



**Tabelle 1**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie	Leukopenie****, Neutropenie****, Anämie****
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme	Appetitlosigkeit, erhöhter Serum-Glukose-Spiegel, Hyponatriämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Agitiertheit, Angstzustände, Ruhelosigkeit	Alpträume, Katatonie		Suizidales Verhalten****, Panikattacken****, Schlafstörungen****
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie, Somnolenz*	Parkinsonismus**, Schwindel, Dystonie***, Dyskinesie	Lethargie, Dysarthrie, Tardive Dyskinesie	Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)	Krämpfe****
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Vertigo****
Herzerkrankungen			Tachykardie		Angina pectoris****, AV-Block ersten Grades****, Bradykardie****
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen, erhöhter Blutdruck		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Hypersalivation, trockener Mund, Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden	Blähungen		Durchfall****, Dysphagie****, Gastritis****
Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Juckreiz	Hyperhidrose	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rigidität der Skelettmuskulatur, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut	Gelenksteife, Myalgie, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Serumkreatinin erhöht	Dysurie		Nierenversagen****
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erhöhte Prolaktinspiegel im Blut		Brustvergrößerung ****, Brustschmerzen****, Galaktorrhoe ****, erektile Dysfunktion ****, Amenorrhoe ****, Dysmenorrhoe ****
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Gangstörung		Während des klinischen Entwicklungsprogramms beobachtete plötzliche Todesfälle, die einer zugrundeliegenden Herz-Kreislauf-Erkrankung zuzurechnen sind****

\*Somnolenz umfasst Nebenwirkungen wie: Hypersomnie, Hypersomnolenz, Sedierung und Somnolenz

\*\*Parkinsonismus umfasst Nebenwirkungen wie: Bradykinesie, Zahnradphänomen, vermehrter Speichelfluss, extrapyramidale Störungen, Hypokinesie, Muskelrigidität, Parkinsonismus, psychomotorische Retardierung und Tremor

\*\*\*Dystonie umfasst Nebenwirkungen wie: Dystonie, okulogyrische Krise, oromandibuläre Dystonie, Zungenspasmus, Torticollis und Trismus.

\*\*\*\*UAW, die in kontrollierten und unkontrollierten Phase-2- und 3-Studien berichtet wurden; das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist jedoch zu niedrig, um die Häufigkeit zu schätzen.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Post-Marketing Berichte zu klinisch schwerwiegenden Fällen von Hautreaktionen oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich einiger Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, wurden im Zusammenhang mit einer Lurasidon-Behandlung berichtet.

#### *Ereignisse von besonderem Interesse für die Wirkstoffklasse*

*Extrapyramidale Symptome (EPS):* In den Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien betrug die Häufigkeit der berichteten Ereignisse mit Bezug auf EPS, ausgenommen Akathisie und Ruhelosigkeit, bei mit Lurasidon behandelten Probanden 13,5 % gegenüber 5,8 % bei den mit Placebo behandelten Probanden. Die Inzidenz von Akathisie bei mit Lurasidon behandelten Probanden betrug 12,9 % versus 3,0 % bei den mit Placebo behandelten Probanden.

*Dystonie:* Symptome der Dystonie, verlängerte anormale Muskelkontraktionen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Spasmus der Nackenmuskulatur, der manchmal zu einem Engegefühl im Hals führen kann, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Zungenprotusion. Obwohl diese Symptome bereits bei niedrigen Dosierungen auftreten können, treten sie häufiger und mit größerem Schweregrad, stärkerer

Ausprägung und höheren Dosen von Antipsychotika der ersten Generation auf. Ein erhöhtes Risiko für eine akute Dystonie wird bei Männern und jüngeren Altersgruppen beobachtet.

*Venöse Thromboembolien:* Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Lurasidon; daher sollten im Falle einer Überdosierung geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet und der Patient bis zur Erholung ärztlich engmaschig beaufsichtigt und überwacht werden.

Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion mit kontinuierlicher Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien zu beginnen. Wenn eine antiarrhythmische Therapie verabreicht wird, besitzen Disopyramid, Procainamid und Chinidin bei Patienten mit einer akuten Überdosis Lurasidon ein theoretisches Risiko für eine QT-Verlängerung. Ebenso können die alpha-blockierenden Eigenschaften von Bertylium möglicherweise die Wirkung von Lurasidon additiv verstärken, was zu problematischen Hypotonien führen kann.

Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln. Adrenalin und Dopamin oder andere Sympathomimetika mit beta-stimulierender Aktivität sollten nicht verwendet werden, da eine beta-Stimulation bei einer durch Lurasidon induzierten alpha-Blockade eine bestehende Hypotonie verschlechtern kann. Bei schwerwiegenden extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden.

Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle in Kombination mit einem Laxans sind ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Die Möglichkeit von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen im Kopf- und Nackenbereich nach einer Überdosierung birgt bei induziertem Erbrechen ein Aspirationsrisiko.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika. ATC-Code: N05AE05

#### Wirkmechanismus

Lurasidon ist ein selektiver Inhibitor dopaminerger und monoaminerger Effekte. Lurasidon bindet stark an dopaminerge D2- und serotonerge 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren mit einer hohen Bindungsaffinität von 0,994, 0,47 bzw. 0,495 nM. Es blockiert auch  $\alpha_2c$ -adrenerge Rezeptoren und  $\alpha_2a$ -adrenerge Rezeptoren mit einer Bindungsaffinität von 10,8 bzw. 40,7 nM. Lurasidon besitzt auch einen partiellen Agonismus am 5HT-1A-Rezeptor mit einer Bindungsaffinität von 6,38 nM. Lurasidon bindet nicht an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren.

Der Wirkmechanismus des selteneren aktiven Metaboliten von Lurasidon ID-14283 entspricht dem von Lurasidon.

Bei Gabe von Lurasidon in Dosierungen von 9 bis 74 mg (10 - 80 mg Lurasidonhydrochlorid) an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D2/D3-Rezeptor-Liganden, im Nucleus caudatus, im Putamen und im ventralen Striatum.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In den relevanten klinischen Wirksamkeitsstudien wurde Lurasidon mit Dosen von 37 - 148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 – 160 mg Lurasidonhydrochlorid) verabreicht.

#### *Klinische Wirksamkeit*

Die Wirksamkeit von Lurasidon bei der Behandlung von Schizophrenie wurde in fünf multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, 6-wöchigen Studien an Probanden, welche die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe (DSM-IV) für Schizophrenie erfüllten, nachgewiesen. Die Dosierungen von Lurasidon variierten über die fünf Studien hinweg und reichten von 37 bis 148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 - 160 mg Lurasidonhydrochlorid) einmal täglich. In den Kurzzeit-Studien wurde der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit als die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 des PANSS-Gesamt-Scores (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) festgelegt. Die PANSS ist eine validierte, mehrere Abschnitte umfassende Skala, bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Lurasidon zeigte in Phase-3-Studien eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). Lurasidon zeigte bereits ab Tag 4 einen signifikanten Unterschied zu Placebo. Zusätzlich war Lurasidon beim zweiten vordefinierten sekundären Endpunkt der CGI-S-Skala (Clinical Global Impression - Severity) gegenüber Placebo überlegen. Die Wirksamkeit wurde auch in einer sekundären Analyse des Ansprechens auf die Behandlung (definiert als Verringerung um  $\geq 30$  % gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt-Scores) bestätigt.

## **Tabelle 2**

*Schizophrenie-Studien: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)  
Gesamt-Score – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 – MMRM für die Studien D1050229,  
D1050231 und D1050233: Intent-to-Treat-Analyse*

Statistische Ergebnisse der Studie	Placebo	Lurasidondosis (b)(c)				Aktive Kontrolle (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Baseline-Mittelwert (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-Wert	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Baseline-Mittelwert (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-Wert	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Baseline-Mittelwert (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-Wert	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) 15 mg Olanzapin in Studie D1050231, Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) 600 mg in Studie D1050233.

N ist die Anzahl der Teilnehmer nach der Modellschätzung.

(b) Die p-Werte für Lurasidon vs. Placebo wurden für multiple Vergleiche angepasst. Die p-Werte für Olanzapin und Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) vs. Placebo wurden nicht angepasst.

(c) Lurasidondosen von 37, 74, 111 und 148 mg sind äquivalent zu 40, 80, 120 und 160 mg Lurasidonhydrochlorid.

In den Kurzzeitstudien konnte keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet werden.

Die Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung mit Lurasidon (37 bis 148 mg einmal täglich äquivalent zu 40 - 160 mg Lurasidonhydrochlorid) wurde in einer 12-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) (200 bis 800 mg einmal täglich) gezeigt. Lurasidon war Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) bezüglich der Zeit bis zum Schizophrenie- Rezidiv nicht unterlegen. Lurasidon zeigte beim Körpergewicht und beim Body-Mass-Index einen kleinen Anstieg vom Ausgangswert bis Monat 12 [Mittelwert (SD): 0,73 (3,36) kg und 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>]. Verglichen wurde es mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette): 1,23 (4,56) kg und 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt hatte Lurasidon einen vernachlässigbaren Effekt auf das Gewicht und andere metabolische Parameter wie Gesamt-Cholesterin, Triglyceride und Glukose-Werte.

In einer Langzeitsicherheitsstudie wurden klinische stabile Patienten mit 37 – 111 mg Lurasidon (entsprechend 40 – 120 mg Lurasidonhydrochlorid) oder 2 – 6 mg Risperidon behandelt. In dieser Studie lag die Rezidivrate nach 12 Monaten unter Lurasidon bei 20 % und unter Risperidon bei 16 %. Diese Differenz näherte sich statistischer Signifikanz, aber erreichte diese nicht.

In einer Langzeitstudie, die die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zeigen sollte, war Lurasidon wirksamer als Placebo bei der Kontrolle der Symptome und der Verzögerung eines Rezidivs der Schizophrenie. Nach der Behandlung einer akuten Episode und Stabilisierung mit Lurasidon für

mindestens 12 Wochen, wurden die Patienten in einer doppelblinden Studie randomisiert, in der sie entweder mit Lurasidon oder mit Placebo bis zu einem Rezidiv der Schizophreniesymptome weiterbehandelt wurden. In der primären Analyse der Zeit bis zum Rezidiv, in der Patienten ohne Rezidiv ausgeschieden sind, wurden diese Patienten zum Zeitpunkt des Ausscheidens ausgewertet. Patienten, die Lurasidon erhielten, zeigten eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rezidiv, im Vergleich zu Patienten unter Placebo ( $p = 0,039$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu Woche 28 lag bei 42,2 % für Lurasidon und bei 51,2 % für Placebo. Die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruchs aus beliebigem Grund zu Woche 28 lag bei 58,2 % für Lurasidon und bei 69,9 % für Placebo ( $p = 0,072$ ).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lurasidon eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Lurasidon erreicht nach ungefähr 1 - 3 Stunden seine Serumphöchstkonzentrationen.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme veränderten sich die mittlere  $C_{max}$  und die AUC von Lurasidon etwa um das 2- bis 3-Fache und das 1,5- bis 2-Fache, gegenüber der Einnahme auf nüchternen Magen.

### Verteilung

Nach Gabe von 37 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 mg Lurasidonhydrochlorid) betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 6.000 l. Lurasidon wird in hohem Maße (~ 99 %) an Serumproteine gebunden.

### Biotransformation

Lurasidon wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich über oxidative N-Dealkylierung, Hydroxylierung des Norbornanrings und S-Oxidierung.

Lurasidon wird in zwei aktive Metaboliten (ID-14283 und ID-14326) und zwei nicht-aktive Metaboliten (ID-20219 und ID-20220) metabolisiert.

Lurasidon selbst und seine vier Metaboliten ID-14283, ID-14326, ID-20219 und ID-20220 haben an der im Serum gemessenen Radioaktivität einen Anteil von 11,4; 4,1; 0,4; 24 und 11 %.

CYP3A4 ist das entscheidende Enzym zur Metabolisierung des aktiven Metaboliten ID-14283. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 wirken beide an den pharmakodynamischen Effekten der dopaminergen und serotonergen Rezeptoren mit.

Basierend auf *in vitro* Studien ist Lurasidon kein Substrat der CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- oder CYP2E1-Enzyme.

Lurasidon zeigte *in vitro* keine direkte oder schwache Hemmung (direkt oder zeitabhängig) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) der Enzyme Cytochrom P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4. Auf diesen Daten basierend ist ein Effekt von Lurasidon auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die Substrate von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 sind, nicht zu erwarten. Für die Gabe von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 mit geringer therapeutischer Breite sind, siehe Abschnitt 4.5.

Lurasidon ist ein *in vitro* Substrat der Efflux-Transporter P-Gp und BCRP. Lurasidon unterliegt keinem aktiven Aufnahmetransport durch OATP1B1 oder OATP1B3.

Lurasidon ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP und OCT1 (siehe Abschnitt 4.5). Basierend auf *in vitro* Daten ist nicht zu erwarten, dass Lurasidon ein klinisch relevantes, hemmendes Potential auf die Transporter OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K oder BSEP hat.

### Elimination

Nach Verabreichung von Lurasidon liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 20 - 40 Stunden. Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis wurden ca. 67 % der Dosis in den Fäzes und 19 % im Urin nachgewiesen. Im Urin wurden vorwiegend mehrere Metaboliten und nur eine minimale renale Ausscheidung des ursprünglichen Wirkstoffs nachgewiesen.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Lurasidon verhält sich innerhalb eines täglichen Dosisbereichs von 18,5 mg bis 148 mg (äquivalent zu 20 – 160 mg Lurasidonhydrochlorid) proportional zur Dosis. Steady-State-Konzentrationen von Lurasidon werden innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Lurasidon-Behandlung erreicht.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

Es liegen nur begrenzte Daten für gesunde Probanden  $\geq 65$  Jahre vor. Die erhobenen Daten zeigen eine vergleichbare Exposition wie bei Personen in einem Alter unter 65 Jahren. Jedoch kann eine erhöhte Exposition bei älteren Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion erwartet werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh Klassen A, B und C erhöht und resultieren in einer um das 1,5-, 1,7- bzw. 3-fach höheren Exposition.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung erhöht und zeigen eine 1,5-, 1,9- bzw. 2,0-fach erhöhte Exposition auf. Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) wurden nicht untersucht.

#### *Geschlecht*

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine geschlechtsspezifischen klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen. Es wurde festgestellt, dass die asiatischen Probanden eine 1,5-fach erhöhte Lurasidon-Exposition im Vergleich zu Kaukasiern aufwiesen.

#### *Rauchen*

Aus *in vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Lurasidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lurasidon haben.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Lurasidon in paediatrischen Patienten wurde an 49 Kindern im Alter von 6 - 12 Jahren und 56 Heranwachsenden im Alter von 13 - 17 Jahren untersucht. Lurasidon wurde als Lurasidonhydrochlorid mit einer täglichen Dosis von entweder 20, 40, 80, 120 mg (6 - 17 Jahre) oder 160 mg (nur 10 - 17 Jahre) über 7 Tage verabreicht. Es wurde keine klare Korrelation zwischen der erreichten Plasmakonzentration und dem Alter oder dem Körpergewicht festgestellt. Die Pharmakokinetik von Lurasidon in paediatrischen Patienten im Alter von 6 - 17 Jahren war generell vergleichbar mit der in Erwachsenen beobachteten.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen. Die Hauptbefunde der an Ratten, Hunden und Affen durchgeführten Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon waren zentral vermittelte endokrine Veränderungen infolge des Anstiegs der Serum-Prolaktinwerte. Bei weiblichen Ratten zeigten sich in Langzeitstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen auf die Knochen, Nebennieren und die reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können. Bei Hunden zeigten sich in einer Langzeitstudie mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können.

Bei Ratten hatte Lurasidon keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Reproduktion bei oralen Dosen von 150 bzw. 0,1 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid oder auf die frühe Embryonalentwicklung bei einer oralen Dosis von 15 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid.

Eine Fertilitätsstudie bei weiblichen Ratten führte bei  $\geq 1,5$  mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid zu einem längeren Östruszyklus und einer verzögerten Kopulation, während die Kopulations- und Fruchtbarkeit-Indizes und die Anzahl der Corpora lutea, der Nidationen und der lebenden Föten bei 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid abnahmen. Diese Effekte wurden durch die Hyperprolaktinämie nach Lurasidon-Behandlung verursacht, die den Östruszyklus und das Kopulationsverhalten sowie die Aufrechterhaltung des Corpus luteum bei weiblichen Ratten beeinflusst, was zu einer Abnahme bei den Nidationen und der Anzahl lebender Feten führt. Diese Prolaktin-Effekte werden für die menschliche Fortpflanzung als nicht relevant eingestuft.

Eine Einzeldosis von 10 mg/kg Lurasidonhydrochlorid führte bei trächtigen Ratten zu einer fetalen Exposition. In einer Dosisfindungsstudie bei trächtigen Ratten verursachten 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid eine fetale Wachstumsretardierung ohne Anzeichen von Teratogenität. Lurasidon war bei Ratten oder Kaninchen bei einer vergleichbaren Exposition oder unterhalb der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen (148 mg Lurasidon äquivalent zu 160 mg Lurasidonhydrochlorid) nicht teratogen.

Lurasidon ist bei Ratten während der Säugezeit in die Milch übergegangen.

In einer Reihe von Tests zeigte Lurasidon keine Genotoxizität. In Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten wurden Tumore der Brustdrüse und/oder der Hypophyse beobachtet, die am ehesten durch die erhöhten Prolaktin-Spiegel im Blut erklärbar sind. Diese Befunde werden bei Nagetieren, die mit antipsychotischen Arzneimitteln mit Dopamin-D2-blockierender Wirkung behandelt werden, häufig beobachtet und gelten als Nagetier-spezifische Wirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)



vorverkleisterte Stärke  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Hypromellose 2910 (E 464)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

Tablettenüberzug:

Hypromellose 2910 (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 8000  
Carnaubawachs (E 903)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Packungen enthalten 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 oder 98 x 1 Tabletten in Aluminium/Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd  
First Floor  
Southside  
97-105 Victoria Street  
London  
SW1E 6QT  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/913/001-007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Latuda 37 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 37,2 mg Lurasidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Latuda 37 mg Filmtabletten: weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit 8 mm Durchmesser und Prägung „LB“

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Latuda ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für Lurasidon beträgt 37 mg einmal täglich. Es ist keine initiale Dosititration erforderlich. Es wirkt in einem Dosisbereich von 37 bis 148 mg einmal täglich. Eine Erhöhung der Dosierung sollte sich nach ärztlichem Ermessen und dem klinischen Ansprechen richten. Die maximale Tagesdosis sollte 148 mg nicht überschreiten.

Patienten, die eine höhere Dosis als 111 mg einmal täglich erhalten und ihre Behandlung länger als drei Tage unterbrechen, sollten mit einer Dosis von 111 mg einmal täglich die Behandlung wieder beginnen und auf ihre optimale Dosis auftitriert werden. Bei allen anderen Dosierungen können die Patienten sofort mit ihrer vorherigen Dosis wieder starten und benötigen keine Auftitration.

#### *Ältere Menschen*

Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$ ) gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Da ältere Patienten eine verringerte Nierenfunktion aufweisen können, können jedoch Dosisanpassungen entsprechend dem jeweiligen Funktionsstatus der Niere erforderlich sein (siehe unten: Eingeschränkte Nierenfunktion). Es sind nur begrenzte Daten für die Behandlung von älteren Patienten mit höheren Dosen von Lurasidon verfügbar. Es liegen keine Daten über die Behandlung von älteren Patienten mit 148 mg Lurasidon vor. Bei der Behandlung von Patienten  $\geq 65$  Jahren mit höheren Dosen von Lurasidon ist Vorsicht geboten.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 30$  und  $< 50$  ml/min), schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl  $> 15$  und  $< 30$  ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) (CrCl  $< 15$  ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 18,5 mg und die Höchstdosis sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. Lurasidon sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist eine klinische Überwachung ratsam.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 18,5 mg. Die Höchstdosis sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 74 mg einmal täglich und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen 37 mg einmal täglich nicht überschreiten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lurasidon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, allerdings ist keine Empfehlung zur Dosierung möglich.

### *Dosisanpassung aufgrund von Interaktionen*

In Kombination mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren wird eine Anfangsdosis von 18,5 mg empfohlen und die Höchstdosis von Lurasidon sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. In Kombination mit leichten bis mäßigen CYP3A4-Induktoren kann eine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Für starke CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren siehe Abschnitt 4.3.

### *Umstellung zwischen Antipsychotika*

Aufgrund unterschiedlicher pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Profile innerhalb der Gruppe der Antipsychotika ist eine klinische Überwachung erforderlich, wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.

### Art der Anwendung

Latuda Filmtabletten werden einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition von Lurasidon nach Einnahme auf nüchternen Magen signifikant geringer sein wird als nach Einnahme mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2).

Latuda Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Latuda Tabletten sollten jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, um die Compliance zu unterstützen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

##### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet. Eine engmaschige Überwachung sollte die antipsychotische Therapie von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

##### Parkinson-Krankheit

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit können antipsychotische Arzneimittel die Symptome verschlechtern. Bei der Verordnung von Lurasidon für Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten die Ärzte daher die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen.

##### Extrapyramidale Symptome (EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften gehen mit extrapyramidalen Nebenwirkungen, einschließlich Rigidität, Zittern, maskenartigem Gesicht, Dystonien, Hypersalivation, einer gesenkten Haltung und Gangstörungen einher. In Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie kam es nach Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu Placebo zu einem häufigeren Auftreten von EPS.

##### Tardive Dyskinesie

Arzneimittel mit antagonistischer Wirkung am Dopaminrezeptor werden mit der Induktion von Spätdyskinesien in Verbindung gebracht, die durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts charakterisiert sind. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Lurasidon, in Betracht gezogen werden.

##### Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Verlängerung der QT-Zeit in der Familienanamnese oder Hypokaliämie verordnet wird und wenn Lurasidon in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die QT-Zeit verlängern können.

##### Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen können, sollte Lurasidon mit Vorsicht angewendet werden.

##### Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

In Verbindung mit Antipsychotika, inklusive Lurasidon, wurde über das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms berichtet, das durch Hyperthermie, Rigidität, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In diesem Fall sind alle Antipsychotika, einschließlich Lurasidon abzusetzen.

##### Ältere Patienten mit Demenz

Lurasidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht.

##### Gesamtmortalität

In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf.

### Schlaganfälle

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Lurasidon sollte bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen, mit Vorsicht angewendet werden.

### Venöse Thromboembolien

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Lurasidon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

### Hyperprolaktinämie

Lurasidon verursacht aufgrund einer Hemmung der Dopamin-D2-Rezeptoren einen Anstieg des Prolaktin-Spiegels.

### Gewichtszunahme

Bei Anwendung von atypischen Neuroleptika wurde Gewichtszunahme beobachtet. Eine klinische Überwachung des Gewichts wird empfohlen.

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z. B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Lurasidon berichtet. Bei Diabetikern oder Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung ratsam.

### Orthostatische Hypotonie/Synkope

Lurasidon kann, vermutlich aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus, orthostatische Hypotonie verursachen. Bei Patienten, die anfällig für Hypotonie sind, sollte eine Überwachung der orthostatischen Vitalparameter in Betracht gezogen werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Daher sollte Lurasidon bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (Child-Pugh Class B und C)(siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

### Interaktion mit Grapefruchtsaft

Grapefruchtsaft sollte während der Lurasidontherapie vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Da Lurasidon hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei Kombination mit anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Arzneimittel gegen Malaria (z. B. Mefloquin).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lurasidon und Grapefruitsaft wurde nicht untersucht. Grapefruitsaft hemmt CYP 3A4 und kann die Serumkonzentration von Lurasidon erhöhen. Während der Behandlung mit Lurasidon sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

#### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Lurasidon

Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 führen über dopaminerge und serotonerge Rezeptoren zum pharmakodynamischen Effekt. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

##### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die Anwendung von Lurasidon zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die Exposition von Lurasidon und seinem aktiven Metaboliten ID-14283 entsprechend um das 9- und 6-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Arzneimitteln, die CYP3A4 mäßig hemmen (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil), kann die Exposition gegenüber Lurasidon erhöhen. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Diltiazem führen wahrscheinlich zu einer 2 - 5-fachen Erhöhung der Exposition von CYP3A4-Substraten.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Diltiazem (langsam freisetzende Formulierung), einem mäßigen CYP3A4- Inhibitor, führte zu einer 2,2- und entsprechend 2,4-fachen Erhöhung in der Exposition von Lurasidon und ID-14283 (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung einer schnell freisetzenden Formulierung von Diltiazem könnte zu einer stärkeren Erhöhung der Lurasidon-Exposition führen.

##### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon und starken CYP3A4-Induktoren [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)](siehe Abschnitt 4.3) ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin ergab eine 6-fache Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit geringen (z. B. Armodafinil, Amprenavir, Aprepitant, Prednison, Rufinamid) oder mäßigen (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) Induktoren von CYP3A4 führt bei gleichzeitiger Anwendung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Anwendung der geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren voraussichtlich zu einer < 2-fachen Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Wenn Lurasidon zusammen mit geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren gegeben wird, muss die Wirkung von Lurasidon sorgfältig überwacht werden und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

### *Transporter*

Lurasidon ist *in vitro* ein P-gp- und BCRP-Substrat, die *in vivo*-Relevanz hierfür ist unklar. Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren kann die Exposition von Lurasidon erhöhen.

### Möglicher Einfluss von Lurasidon auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, führte zu einer < 1,5-fachen erhöhten Exposition von Midazolam. Eine Überwachung wird empfohlen, wenn Lurasidon und CYP3A4-Substrate, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite besitzen (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide [Ergotamin, Dihydroergotamin]) gleichzeitig angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Digoxin (einem P-gp-Substrat) erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin nicht und die  $C_{max}$  nur leicht (1,3-fach), weshalb die Auffassung vertreten wird, dass Lurasidon zusammen mit Digoxin angewendet werden kann. Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des Effluxtransporters P-gp. Die klinische Relevanz einer intestinalen P-gp-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Gabe mit dem P-gp-Substrat Dabigatranetexilat kann zu erhöhten Dabigatran-Plasmakonzentrationen führen.

Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des Effluxtransporters BCRP. Die klinische Relevanz einer intestinalen BCRP-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von BCRP-Substraten kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Lithium ließ darauf schließen, dass Lithium klinisch vernachlässigbare Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lurasidon besitzt, weshalb bei gleichzeitiger Anwendung mit Lithium keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich ist. Lurasidon hat keinen Einfluss auf die Lithium-Konzentrationen.

Eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen, die die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Lurasidon bei Patientinnen untersuchte, die orale kombinierte Verhütungsmittel wie Norgestimat und Ethinylestradiol erhielten, ergab, dass Lurasidon keine klinischen oder statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Verhütungsmittel oder die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) hat. Daher kann Lurasidon zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lurasidon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lurasidon soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons Antipsychotika (einschließlich Lurasidon) exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.



## Stillzeit

Lurasidon wurde bei säugenden Ratten in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Lurasidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Lurasidon darf nur dann während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den zu stillenden Säugling rechtfertigt.

## Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reihe von Auswirkungen auf die Fertilität, die hauptsächlich mit einer Erhöhung der Prolaktin-Konzentrationen in Zusammenhang stehen sind und als nicht relevant für die menschliche Fortpflanzung eingestuft werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Lurasidon hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Lurasidon auf diese Fähigkeiten keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lurasidon wurde bei Patienten mit Schizophrenie in klinischen Studien bis zu 52 Wochen in Dosen von 18,5 – 148 mg und nach der Markteinführung untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (UAW) ( $\geq 10\%$ ) waren Akathisie und Schläfrigkeit, die bei Dosierungen bis zu 111 mg täglich, dosisabhängig auftraten.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die aus den gepoolten Daten erfassten, unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung gelistet. Die Häufigkeit der in klinischen Studien berichteten UAW wird in Häufigkeitskategorien tabellarisch dargestellt. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie	Leukopenie****, Neutropenie****, Anämie****
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme	Appetitlosigkeit, erhöhter Serum-Glukose-Spiegel, Hyponatriämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Agitiertheit, Angstzustände, Ruhelosigkeit	Alpträume, Katatonie		Suizidales Verhalten****, Panikattacken****, Schlafstörungen****
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie, Somnolenz*	Parkinsonismus**, Schwindel, Dystonie***, Dyskinesie	Lethargie, Dysarthrie, Tardive Dyskinesie	Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)	Krämpfe****
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Vertigo****
Herzkrankungen			Tachykardie		Angina pectoris****, AV-Block ersten Grades****, Bradykardie****
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen, erhöhter Blutdruck		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Hypersalivation, trockener Mund, Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden	Blähungen		Durchfall****, Dysphagie****, Gastritis****
Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Juckreiz	Hyperhidrose	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rigidität der Skelettmuskulatur, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut	Gelenksteife, Myalgie, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Serumkreatinin erhöht	Dysurie		Nierenversagen****
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erhöhte Prolaktinspiegel im Blut		Brustvergrößerung ****, Brustschmerzen****, Galaktorrhoe ****, erektiler Dysfunktion ****, Amenorrhoe ****, Dysmenorrhoe ****
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Gangstörung		Während des klinischen Entwicklungsprogramms beobachtete plötzliche Todesfälle, die einer zugrundeliegenden Herz-Kreislauf-Erkrankung zuzurechnen sind****

\*Somnolenz umfasst Nebenwirkungen wie: Hypersomnie, Hypersomnolenz, Sedierung und Somnolenz

\*\*Parkinsonismus umfasst Nebenwirkungen wie: Bradykinesie, Zahnradphänomen, vermehrter Speichelfluss, extrapyramidale Störungen, Hypokinesie, Muskelrigidität, Parkinsonismus, psychomotorische Retardierung und Tremor

\*\*\*Dystonie umfasst Nebenwirkungen wie: Dystonie, okulogyrische Krise, oromandibuläre Dystonie, Zungenspasmus, Torticollis und Trismus.

\*\*\*\*UAW, die in kontrollierten und unkontrollierten Phase-2- und 3-Studien berichtet wurden; das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist jedoch zu niedrig, um die Häufigkeit zu schätzen.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Post-Marketing Berichte zu klinisch schwerwiegenden Fällen von Hautreaktionen oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich einiger Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, wurden im Zusammenhang mit einer Lurasidon-Behandlung berichtet.

#### *Ereignisse von besonderem Interesse für die Wirkstoffklasse*

*Extrapyramidale Symptome (EPS):* In den kurzen Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien betrug die Häufigkeit der berichteten Ereignisse mit Bezug auf EPS, ausgenommen Akathisie und Ruhelosigkeit, bei mit Lurasidon behandelten Probanden 13,5 % gegenüber 5,8 % bei den mit Placebo behandelten Probanden. Die Inzidenz von Akathisie bei mit Lurasidon behandelten Probanden betrug 12,9 % versus 3,0 % bei den mit Placebo behandelten Probanden.

*Dystonie:* Symptome der Dystonie, verlängerte anormale Muskelkontraktionen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Spasmus der Nackenmuskulatur, der manchmal zu einem Engegefühl im Hals führen kann, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Zungenprotusion. Obwohl diese Symptome bereits bei niedrigen Dosierungen auftreten können, treten sie häufiger und mit größerem Schweregrad, stärkerer

Ausprägung und höheren Dosen von Antipsychotika der ersten Generation auf. Ein erhöhtes Risiko für eine akute Dystonie wird bei Männern und jüngeren Altersgruppen beobachtet.

*Venöse Thromboembolien:* Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Lurasidon; daher sollten im Falle einer Überdosierung geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet und der Patient bis zur Erholung ärztlich engmaschig beaufsichtigt und überwacht werden.

Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion mit kontinuierlicher Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien zu beginnen. Wenn eine antiarrhythmische Therapie verabreicht wird, besitzen Disopyramid, Procainamid und Chinidin bei Patienten, mit einer akuten Überdosis Lurasidon ein theoretisches Risiko für eine QT-Verlängerung. Ebenso können die alpha-blockierenden Eigenschaften von Bertylium möglicherweise die Wirkung von Lurasidon additiv verstärken, was zu problematischen Hypotonien führen kann.

Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln. Adrenalin und Dopamin oder andere Sympathomimetika mit beta-stimulierender Aktivität sollten nicht verwendet werden, da eine beta-Stimulation bei einer durch Lurasidon induzierten alpha-Blockade eine bestehende Hypotonie verschlechtern kann. Bei schwerwiegenden extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden.

Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle in Kombination mit einem Laxans sind ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Die Möglichkeit von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen im Kopf- und Nackenbereich nach einer Überdosierung birgt bei induziertem Erbrechen ein Aspirationsrisiko.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika. ATC-Code: N05AE05

#### Wirkmechanismus

Lurasidon ist ein selektiver Inhibitor dopaminerger und monoaminerger Effekte. Lurasidon bindet stark an dopaminerge D<sub>2</sub>- und serotonerge 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren mit einer hohen Bindungsaffinität von 0,994, 0,47 bzw. 0,495 nM. Es blockiert auch  $\alpha_2c$ -adrenerge Rezeptoren und  $\alpha_2a$ -adrenerge Rezeptoren mit einer Bindungsaffinität von 10,8 bzw. 40,7 nM. Lurasidon besitzt auch einen partiellen Agonismus am 5HT-1A-Rezeptor mit einer Bindungsaffinität von 6,38 nM. Lurasidon bindet nicht an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren.

Der Wirkmechanismus des selteneren aktiven Metaboliten von Lurasidon ID-14283 entspricht dem von Lurasidon.

Bei Gabe von Lurasidon in Dosierungen von 9 bis 74 mg (10 - 80 mg Lurasidonhydrochlorid) an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D2/D3-Rezeptor-Liganden, im Nucleus caudatus, im Putamen und im ventralen Striatum.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In den relevanten klinischen Wirksamkeitsstudien wurde Lurasidon mit Dosen von 37 - 148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 – 160 mg Lurasidonhydrochlorid) verabreicht.

#### *Klinische Wirksamkeit*

Die Wirksamkeit von Lurasidon bei der Behandlung von Schizophrenie wurde in fünf multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, 6-wöchigen Studien an Probanden, welche die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe (DSM-IV) für Schizophrenie erfüllten, nachgewiesen. Die Dosierungen von Lurasidon variierten über die fünf Studien hinweg und reichten von 37 bis 148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 - 160 mg Lurasidonhydrochlorid) einmal täglich. In den Kurzzeit-Studien wurde der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit als die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 des PANSS-Gesamt-Scores (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) festgelegt. Die PANSS ist eine validierte, mehrere Abschnitte umfassende Skala, bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Lurasidon zeigte in Phase-3-Studien eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). Lurasidon zeigte bereits ab Tag 4 einen signifikanten Unterschied zu Placebo. Zusätzlich war Lurasidon beim zweiten vordefinierten sekundären Endpunkt der CGI-S-Skala (Clinical Global Impression - Severity) gegenüber Placebo überlegen. Die Wirksamkeit wurde auch in einer sekundären Analyse des Ansprechens auf die Behandlung (definiert als Verringerung um  $\geq 30$  % gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt-Scores) bestätigt.

## **Tabelle 2**

*Schizophrenie-Studien: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)  
Gesamt-Score – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 – MMRM für die Studien D1050229,  
D1050231 und D1050233: Intent-to-Treat-Analyse*

Statistische Ergebnisse der Studie	Placebo	Lurasidondosis (b)(c)				Aktive Kontrolle (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Baseline-Mittelwert (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-Wert	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Baseline-Mittelwert (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-Wert	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Baseline-Mittelwert (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-Wert	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) 15 mg Olanzapin in Studie D1050231, Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) 600 mg in Studie D1050233.

N ist die Anzahl der Teilnehmer nach der Modellschätzung.

(b) Die p-Werte für Lurasidon vs. Placebo wurden für multiple Vergleiche angepasst. Die p-Werte für Olanzapin und Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) vs. Placebo wurden nicht angepasst.

(c) Lurasidondosen von 37, 74, 111 und 148 mg sind äquivalent zu 40, 80, 120 und 160 mg Lurasidonhydrochlorid.

In den Kurzzeitstudien konnte keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet werden.

Die Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung mit Lurasidon (37 bis 148 mg einmal täglich äquivalent zu 40 - 160 mg Lurasidonhydrochlorid) wurde in einer 12-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) (200 bis 800 mg einmal täglich) gezeigt. Lurasidon war Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) bezüglich der Zeit bis zum Schizophrenie- Rezidiv nicht unterlegen. Lurasidon zeigte beim Körpergewicht und beim Body-Mass-Index einen kleinen Anstieg vom Ausgangswert bis Monat 12 [Mittelwert (SD): 0,73 (3,36) kg und 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>]. Verglichen wurde es mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette): 1,23 (4,56) kg und 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt hatte Lurasidon einen vernachlässigbaren Effekt auf das Gewicht und andere metabolische Parameter wie Gesamt-Cholesterin, Triglyceride und Glukose-Werte.

In einer Langzeitsicherheitsstudie wurden klinische stabile Patienten mit 37 – 111 mg Lurasidon (entsprechend 40 – 120 mg Lurasidonhydrochlorid) oder 2 – 6 mg Risperidon behandelt. In dieser Studie lag die Rezidivrate nach 12 Monaten unter Lurasidon bei 20 % und unter Risperidon bei 16 %. Diese Differenz näherte sich statistischer Signifikanz, aber erreichte diese nicht.

In einer Langzeitstudie, die die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zeigen sollte, war Lurasidon wirksamer als Placebo bei der Kontrolle der Symptome und der Verzögerung eines Rezidivs der Schizophrenie. Nach der Behandlung einer akuten Episode und Stabilisierung mit Lurasidon für

mindestens 12 Wochen, wurden die Patienten in einer doppelblinden Studie randomisiert, in der sie entweder mit Lurasidon oder mit Placebo bis zu einem Rezidiv der Schizophreniesymptome weiterbehandelt wurden. In der primären Analyse der Zeit bis zum Rezidiv, in der Patienten ohne Rezidiv ausgeschieden sind, wurden diese Patienten zum Zeitpunkt des Ausscheidens ausgewertet. Patienten, die Lurasidon erhielten, zeigten eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rezidiv, im Vergleich zu Patienten unter Placebo ( $p = 0,039$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu Woche 28 lag bei 42,2 % für Lurasidon und bei 51,2 % für Placebo. Die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruchs aus beliebigem Grund zu Woche 28 lag bei 58,2 % für Lurasidon und bei 69,9 % für Placebo ( $p = 0,072$ ).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lurasidon eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Lurasidon erreicht nach ungefähr 1 - 3 Stunden seine Serumphöchstkonzentrationen.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme veränderten sich die mittlere  $C_{max}$  und die AUC von Lurasidon etwa um das 2- bis 3-Fache und das 1,5 bis 2-Fache, gegenüber der Einnahme auf nüchternen Magen.

### Verteilung

Nach Gabe von 37 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 mg Lurasidonhydrochlorid) betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 6.000 l. Lurasidon wird in hohem Maße (~ 99 %) an Serumproteine gebunden.

### Biotransformation

Lurasidon wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich über oxidative N-Dealkylierung, Hydroxylierung des Norbornanrings und S-Oxidierung.

Lurasidon wird in zwei aktive Metaboliten (ID-14283 und ID-14326) und zwei nicht-aktive Metaboliten (ID-20219 und ID-20220) metabolisiert.

Lurasidon selbst und seine vier Metaboliten ID-14283, ID-14326, ID-20219 und ID-20220 haben an der im Serum gemessenen Radioaktivität einen Anteil von 11,4; 4,1; 0,4; 24 und 11 %.

CYP3A4 ist das entscheidende Enzym zur Metabolisierung des aktiven Metaboliten ID-14283. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 wirken beide an den pharmakodynamischen Effekten der dopaminergen und serotonergen Rezeptoren mit.

Basierend auf *in vitro* Studien ist Lurasidon kein Substrat der CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- oder CYP2E1-Enzyme.

Lurasidon zeigte *in vitro* keine direkte oder schwache Hemmung (direkt oder zeitabhängig) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) der Enzyme Cytochrom P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4. Auf diesen Daten basierend ist ein Effekt von Lurasidon auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die Substrate von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 sind, nicht zu erwarten. Für die Gabe von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 mit geringer therapeutischer Breite sind, siehe Abschnitt 4.5.

Lurasidon ist ein *in vitro* Substrat der Efflux-Transporter P-Gp und BCRP. Lurasidon unterliegt keinem aktiven Aufnahmetransport durch OATP1B1 oder OATP1B3.

Lurasidon ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP und OCT1 (siehe Abschnitt 4.5). Basierend auf *in vitro* Daten ist nicht zu erwarten, dass Lurasidon ein klinisch relevantes, hemmendes Potential auf die Transporter OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K oder BSEP hat.

### Elimination

Nach Verabreichung von Lurasidon liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 20 - 40 Stunden. Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis wurden ca. 67 % der Dosis in den Fäzes und 19 % im Urin nachgewiesen. Im Urin wurden vorwiegend mehrere Metaboliten und nur eine minimale renale Ausscheidung des ursprünglichen Wirkstoffs nachgewiesen.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Lurasidon verhält sich innerhalb eines täglichen Dosisbereichs von 18,5 mg bis 148 mg (äquivalent zu 20 – 160 mg Lurasidonhydrochlorid) proportional zur Dosis. Steady-State-Konzentrationen von Lurasidon werden innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Lurasidon-Behandlung erreicht.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

Es liegen nur begrenzte Daten für gesunde Probanden  $\geq 65$  Jahre vor. Die erhobenen Daten zeigen eine vergleichbare Exposition wie bei Personen in einem Alter unter 65 Jahren. Jedoch kann eine erhöhte Exposition bei älteren Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion erwartet werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh Klassen A, B und C erhöht und resultieren in einer um das 1,5-, 1,7- bzw. 3-fach höheren Exposition.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung erhöht und zeigen eine 1,5-, 1,9- bzw. 2,0-fach erhöhte Exposition auf. Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) wurden nicht untersucht.

#### *Geschlecht*

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine geschlechtsspezifischen klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen. Es wurde festgestellt, dass die asiatischen Probanden eine 1,5-fach erhöhte Lurasidon-Exposition im Vergleich zu Kaukasiern aufwiesen.

#### *Rauchen*

Aus *in vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Lurasidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lurasidon haben.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Lurasidon in paediatrischen Patienten wurde an 49 Kindern im Alter von 6 - 12 Jahren und 56 Heranwachsenden im Alter von 13 - 17 Jahren untersucht. Lurasidon wurde als



Lurasidonhydrochlorid mit einer täglichen Dosis von entweder 20, 40, 80, 120 mg (6 - 17 Jahre) oder 160 mg (nur 10 - 17 Jahre) über 7 Tage verabreicht. Es wurde keine klare Korrelation zwischen der erreichten Plasmakonzentration und dem Alter oder dem Körpergewicht festgestellt. Die Pharmakokinetik von Lurasidon in pädiatrischen Patienten im Alter von 6 - 17 Jahren war generell vergleichbar mit der in Erwachsenen beobachteten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen. Die Hauptbefunde der an Ratten, Hunden und Affen durchgeführten Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon waren zentral vermittelte endokrine Veränderungen infolge des Anstiegs der Serum-Prolaktinwerte. Bei weiblichen Ratten zeigten sich in Langzeitstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen auf die Knochen, Nebennieren und die reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können. Bei Hunden zeigten sich in einer Langzeitstudie mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können.

Bei Ratten hatte Lurasidon keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Reproduktion bei oralen Dosen von 150 bzw. 0,1 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid oder auf die frühe Embryonalentwicklung bei einer oralen Dosis von 15 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid.

Eine Fertilitätsstudie bei weiblichen Ratten führte bei  $\geq 1,5$  mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid zu einem längeren Östruszyklus und einer verzögerten Kopulation, während die Kopulations- und Fruchtbarkeit-Indizes und die Anzahl der Corpora lutea, der Nidationen und der lebenden Föten bei 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid abnahmen. Diese Effekte wurden durch die Hyperprolaktinämie nach Lurasidon-Behandlung verursacht, die den Östruszyklus und das Kopulationsverhalten sowie die Aufrechterhaltung des Corpus luteum bei weiblichen Ratten beeinflusst, was zu einer Abnahme bei den Nidationen und der Anzahl lebender Feten führt. Diese Prolaktin-Effekte werden für die menschliche Fortpflanzung als nicht relevant eingestuft.

Eine Einzeldosis von 10 mg/kg Lurasidonhydrochlorid führte bei trächtigen Ratten zu einer fetalen Exposition. In einer Dosisfindungsstudie bei trächtigen Ratten verursachten 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid eine fetale Wachstumsretardierung ohne Anzeichen von Teratogenität. Lurasidon war bei Ratten oder Kaninchen bei einer vergleichbaren Exposition oder unterhalb der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen (148 mg Lurasidon äquivalent zu 160 mg Lurasidonhydrochlorid) nicht teratogen.

Lurasidon ist bei Ratten während der Säugezeit in die Milch übergegangen.

In einer Reihe von Tests zeigte Lurasidon keine Genotoxizität. In Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten wurden Tumore der Brustdrüse und/oder der Hypophyse beobachtet, die am ehesten durch die erhöhten Prolaktin-Spiegel im Blut erklärbar sind. Diese Befunde werden bei Nagetieren, die mit antipsychotischen Arzneimitteln mit Dopamin-D2-blockierender Wirkung behandelt werden, häufig beobachtet und gelten als Nagetier-spezifische Wirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

vorverkleisterte Stärke

Croscarmellose-Natrium (E 468)

Hypromellose 2910 (E 464)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

Tablettenüberzug:

Hypromellose 2910 (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 8000

Carnaubawachs (E 903)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Packungen enthalten 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 oder 98 x 1 Tabletten in Aluminium/Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen..

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd  
First Floor  
Southside  
97-105 Victoria Street  
London  
SW1E 6QT  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/913/008-014

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 74 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 74,5 mg Lurasidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Latuda 74 mg Filmtabletten: blass-grüne, ovale Filmtabletten mit 12 x 7 mm Durchmesser und Prägung „LD“

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Latuda ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für Lurasidon beträgt 37 mg einmal täglich. Es ist keine initiale Dosistitration erforderlich. Es wirkt in einem Dosisbereich von 37 bis 148 mg einmal täglich. Eine Erhöhung der Dosierung sollte sich nach ärztlichem Ermessen und dem klinischen Ansprechen richten. Die maximale Tagesdosis sollte 148 mg nicht überschreiten.

Patienten, die eine höhere Dosis als 111 mg einmal täglich erhalten und ihre Behandlung länger als drei Tage unterbrechen, sollten mit einer Dosis von 111 mg einmal täglich die Behandlung wieder beginnen und auf ihre optimale Dosis auftitriert werden. Bei allen anderen Dosierungen können die Patienten sofort mit ihrer vorherigen Dosis wieder starten und benötigen keine Auftitration.

#### *Ältere Menschen*

Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$ ) gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Da ältere Patienten eine verringerte Nierenfunktion aufweisen können, können jedoch Dosisanpassungen entsprechend dem jeweiligen Funktionsstatus der Niere erforderlich sein (siehe unten: Eingeschränkte Nierenfunktion). Es sind nur begrenzte Daten für die Behandlung von älteren Patienten mit höheren Dosen von Lurasidon verfügbar. Es liegen keine Daten über die Behandlung von älteren Patienten mit 148 mg Lurasidon vor. Bei der Behandlung von Patienten  $\geq 65$  Jahren mit höheren Dosen von Lurasidon ist Vorsicht geboten.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 30$  und  $< 50$  ml/min), schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl  $> 15$  und  $< 30$  ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) (CrCl  $< 15$  ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 18,5 mg und die Höchstdosis sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. Lurasidon sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist eine klinische Überwachung ratsam.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 18,5 mg. Die Höchstdosis sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 74 mg einmal täglich und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen 37 mg einmal täglich nicht überschreiten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lurasidon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, allerdings ist keine Empfehlung zur Dosierung möglich.

### *Dosisanpassung aufgrund von Interaktionen*

In Kombination mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren wird eine Anfangsdosis von 18,5 mg empfohlen und die Höchstdosis von Lurasidon sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. In Kombination mit leichten bis mäßigen CYP3A4-Induktoren kann eine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Für starke CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren siehe Abschnitt 4.3.

### *Umstellung zwischen Antipsychotika*

Aufgrund unterschiedlicher pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Profile innerhalb der Gruppe der Antipsychotika ist eine klinische Überwachung erforderlich, wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.

### Art der Anwendung

Latuda Filmtabletten werden einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition von Lurasidon nach Einnahme auf nüchternen Magen signifikant geringer sein wird als nach Einnahme mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2).

Latuda Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Latuda Tabletten sollten jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, um die Compliance zu unterstützen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

##### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet. Eine engmaschige Überwachung sollte die antipsychotische Therapie von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

##### Parkinson-Krankheit

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit können antipsychotische Arzneimittel die Symptome verschlechtern. Bei der Verordnung von Lurasidon für Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten die Ärzte daher die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen.

##### Extrapyramidale Symptome (EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften gehen mit extrapyramidalen Nebenwirkungen, einschließlich Rigidität, Zittern, maskenartigem Gesicht, Dystonien, Hypersalivation, einer gesenkten Haltung und Gangstörungen einher. In Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie kam es nach Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu Placebo zu einem häufigeren Auftreten von EPS.

##### Tardive Dyskinesie

Arzneimittel mit antagonistischer Wirkung am Dopaminrezeptor werden mit der Induktion von Spätdyskinesien in Verbindung gebracht, die durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts charakterisiert sind. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Lurasidon, in Betracht gezogen werden.

##### Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Verlängerung der QT-Zeit in der Familienanamnese oder Hypokaliämie verordnet wird und wenn Lurasidon in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die QT-Zeit verlängern können.

##### Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen können, sollte Lurasidon mit Vorsicht angewendet werden.

##### Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

In Verbindung mit Antipsychotika, inklusive Lurasidon, wurde über das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms berichtet, das durch Hyperthermie, Rigidität, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In diesem Fall sind alle Antipsychotika, einschließlich Lurasidon, abzusetzen.

##### Ältere Patienten mit Demenz

Lurasidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht.

##### Gesamtmortalität

In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf.

### Schlaganfälle

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Lurasidon sollte bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen, mit Vorsicht angewendet werden.

### Venöse Thromboembolien

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Lurasidon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

### Hyperprolaktinämie

Lurasidon verursacht aufgrund einer Hemmung der Dopamin-D2-Rezeptoren einen Anstieg des Prolaktin-Spiegels.

### Gewichtszunahme

Bei Anwendung von atypischen Neuroleptika wurde Gewichtszunahme beobachtet. Eine klinische Überwachung des Gewichts wird empfohlen.

### Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z. B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Lurasidon berichtet. Bei Diabetikern oder Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung ratsam.

### Orthostatische Hypotonie/Synkope

Lurasidon kann, vermutlich aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus, orthostatische Hypotonie verursachen. Bei Patienten, die anfällig für Hypotonie sind, sollte eine Überwachung der orthostatischen Vitalparameter in Betracht gezogen werden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Daher sollte Lurasidon bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (Child-Pugh Class B und C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

### Interaktion mit Grapefruchtsaft

Grapefruchtsaft sollte während der Lurasidontherapie vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Da Lurasidon hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei Kombination mit anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Arzneimittel gegen Malaria (z. B. Mefloquin).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lurasidon und Grapefruitsaft wurde nicht untersucht. Grapefruitsaft hemmt CYP 3A4 und kann die Serumkonzentration von Lurasidon erhöhen. Während der Behandlung mit Lurasidon sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

#### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Lurasidon

Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 führen über dopaminerge und serotonerge Rezeptoren zum pharmakodynamischen Effekt. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

##### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die Anwendung von Lurasidon zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die Exposition von Lurasidon und seinem aktiven Metaboliten ID-14283 entsprechend um das 9- und 6-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Arzneimitteln, die CYP3A4 mäßig hemmen (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil), kann die Exposition gegenüber Lurasidon erhöhen. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Diltiazem führen wahrscheinlich zu einer 2 - 5-fachen Erhöhung der Exposition von CYP3A4-Substraten.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Diltiazem (langsam freisetzende Formulierung), einem mäßigen CYP3A4- Inhibitor, führte zu einer 2,2- und entsprechend 2,4-fachen Erhöhung in der Exposition von Lurasidon und ID-14283 (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung einer schnell freisetzenden Formulierung von Diltiazem könnte zu einer stärkeren Erhöhung der Lurasidon-Exposition führen.

##### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon und starken CYP3A4-Induktoren [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)] (siehe Abschnitt 4.3) ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin ergab eine 6-fache Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit geringen (z. B. Armodafinil, Amprenavir, Aprepitant, Prednison, Rufinamid) oder mäßigen (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) Induktoren von CYP3A4 führt bei gleichzeitiger Anwendung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Anwendung der geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren voraussichtlich zu einer < 2-fachen Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Wenn Lurasidon zusammen mit geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren gegeben wird, muss die Wirkung von Lurasidon sorgfältig überwacht werden und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.



### *Transporter*

Lurasidon ist *in vitro* ein P-gp- und BCRP-Substrat, die *in vivo*-Relevanz hierfür ist unklar. Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren kann die Exposition von Lurasidon erhöhen.

### Möglicher Einfluss von Lurasidon auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, führte zu einer < 1,5-fachen erhöhten Exposition von Midazolam. Eine Überwachung wird empfohlen, wenn Lurasidon und CYP3A4-Substrate, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite besitzen (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide [Ergotamin, Dihydroergotamin]) gleichzeitig angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Digoxin (einem P-gp-Substrat) erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin nicht und die  $C_{\max}$  nur leicht (1,3-fach), weshalb die Auffassung vertreten wird, dass Lurasidon zusammen mit Digoxin angewendet werden kann. Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des Effluxtransporters P-gp. Die klinische Relevanz einer intestinalen P-gp-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Gabe mit dem P-gp-Substrat Dabigatranetexilat kann zu erhöhten Dabigatran-Plasmakonzentrationen führen.

Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des Effluxtransporters BCRP. Die klinische Relevanz einer intestinalen BCRP-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von BCRP-Substraten kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Lithium ließ darauf schließen, dass Lithium klinisch vernachlässigbare Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lurasidon besitzt, weshalb bei gleichzeitiger Anwendung mit Lithium keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich ist. Lurasidon hat keinen Einfluss auf die Lithium-Konzentrationen.

Eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen, die die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Lurasidon bei Patientinnen untersuchte, die orale kombinierte Verhütungsmittel wie Norgestimat und Ethinylestradiol erhielten, ergab, dass Lurasidon keine klinischen oder statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Verhütungsmittel oder die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) hat. Daher kann Lurasidon zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lurasidon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lurasidon soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons Antipsychotika (einschließlich Lurasidon) exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

## Stillzeit

Lurasidon wurde bei säugenden Ratten in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Lurasidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Lurasidon darf nur dann während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den zu stillenden Säugling rechtfertigt.

## Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reihe von Auswirkungen auf die Fertilität, die hauptsächlich mit einer Erhöhung der Prolaktin-Konzentrationen in Zusammenhang stehen und als nicht relevant für die menschliche Fortpflanzung eingestuft werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Lurasidon hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Lurasidon auf diese Fähigkeiten keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lurasidon wurde bei Patienten mit Schizophrenie in klinischen Studien bis zu 52 Wochen in Dosen von 18,5 – 148 mg und nach der Markteinführung untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (UAW) ( $\geq 10\%$ ) waren Akathisie und Schläfrigkeit, die bei Dosierungen bis zu 111 mg täglich, dosisabhängig auftraten.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die aus den gepoolten Daten erfassten, unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung gelistet. Die Häufigkeit der in klinischen Studien berichteten UAW wird in Häufigkeitskategorien tabellarisch dargestellt. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie	Leukopenie****, Neutropenie****, Anämie****
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme	Appetitlosigkeit, erhöhter Serum-Glukose-Spiegel, Hyponatriämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Agitiertheit, Angstzustände, Ruhelosigkeit	Alpträume, Katatonie		Suizidales Verhalten****, Panikattacken****, Schlafstörungen****
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie, Somnolenz*	Parkinsonismus**, Schwindel, Dystonie***, Dyskinesie	Lethargie, Dysarthrie, Tardive Dyskinesie	Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)	Krämpfe****
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Vertigo****
Herzkrankungen			Tachykardie		Angina pectoris****, AV-Block ersten Grades****, Bradykardie****
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen, erhöhter Blutdruck		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Hypersalivation, trockener Mund, Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden	Blähungen		Durchfall****, Dysphagie****, Gastritis****
Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Pruritus	Hyperhidrose	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rigidität der Skelettmuskulatur, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut	Gelenksteife, Myalgie, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Serumkreatinin erhöht	Dysurie		Nierenversagen****
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erhöhte Prolaktinspiegel im Blut		Brustvergrößerung ****, Brustschmerzen****, Galaktorrhoe ****, erektile Dysfunktion ****, Amenorrhoe ****, Dysmenorrhoe ****
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Gangstörung		Während des klinischen Entwicklungsprogramms beobachtete plötzliche Todesfälle, die einer zugrundeliegenden Herz-Kreislauf-Erkrankung zuzurechnen sind****

\*Somnolenz umfasst Nebenwirkungen wie: Hypersomnie, Hypersomnolenz, Sedierung und Somnolenz

\*\*Parkinsonismus umfasst Nebenwirkungen wie: Bradykinesie, Zahnradphänomen, vermehrter Speichelfluss, extrapyramidale Störungen, Hypokinesie, Muskelrigidität, Parkinsonismus, psychomotorische Retardierung und Tremor

\*\*\*Dystonie umfasst Nebenwirkungen wie: Dystonie, okulogyrische Krise, oromandibuläre Dystonie, Zungenspasmus, Torticollis und Trismus.

\*\*\*\*UAW, die in kontrollierten und unkontrollierten Phase-2- und 3-Studien berichtet wurden; das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist jedoch zu niedrig, um die Häufigkeit zu schätzen.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Post-Marketing Berichte zu klinisch schwerwiegenden Fällen von Hautreaktionen oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich einiger Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, wurden im Zusammenhang mit einer Lurasidon-Behandlung berichtet.

#### *Ereignisse von besonderem Interesse für die Wirkstoffklasse*

*Extrapyramidale Symptome (EPS):* In den Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien betrug die Häufigkeit der berichteten Ereignisse mit Bezug auf EPS, ausgenommen Akathisie und Ruhelosigkeit, bei mit Lurasidon behandelten Probanden 13,5 % gegenüber 5,8 % bei den mit Placebo behandelten Probanden. Die Inzidenz von Akathisie bei mit Lurasidon behandelten Probanden betrug 12,9 % versus 3,0 % bei den mit Placebo behandelten Probanden.

*Dystonie:* Symptome der Dystonie, verlängerte anormale Muskelkontraktionen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Spasmus der Nackenmuskulatur, der manchmal zu einem Engegefühl im Hals führen kann, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Zungenprotusion. Obwohl diese Symptome bereits bei niedrigen Dosierungen auftreten können, treten sie häufiger und mit größerem Schweregrad, stärkerer

Ausprägung und höheren Dosen von Antipsychotika der ersten Generation auf. Ein erhöhtes Risiko für eine akute Dystonie wird bei Männern und jüngeren Altersgruppen beobachtet.

*Venöse Thromboembolien:* Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Lurasidon; daher sollten im Falle einer Überdosierung geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet und der Patient bis zur Erholung ärztlich engmaschig beaufsichtigt und überwacht werden.

Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion mit kontinuierlicher Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien zu beginnen. Wenn eine antiarrhythmische Therapie verabreicht wird, besitzen Disopyramid, Procainamid und Chinidin bei Patienten mit einer akuten Überdosis Lurasidon ein theoretisches Risiko für eine QT-Verlängerung. Ebenso können die alpha-blockierenden Eigenschaften von Bertylium möglicherweise die Wirkung von Lurasidon additiv verstärken, was zu problematischen Hypotonien führen kann.

Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln. Adrenalin und Dopamin oder andere Sympathomimetika mit beta-stimulierender Aktivität sollten nicht verwendet werden, da eine beta-Stimulation bei einer durch Lurasidon induzierten alpha-Blockade eine bestehende Hypotonie verschlechtern kann. Bei schwerwiegenden extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden.

Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle in Kombination mit einem Laxans sind ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Die Möglichkeit von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen im Kopf- und Nackenbereich nach einer Überdosierung birgt bei induziertem Erbrechen ein Aspirationsrisiko.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika. ATC-Code: N05AE05

#### Wirkmechanismus

Lurasidon ist ein selektiver Inhibitor dopaminerger und monoaminerger Effekte. Lurasidon bindet stark an dopaminerge D2- und serotonerge 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren mit einer hohen Bindungsaffinität von 0,994, 0,47 bzw. 0,495 nM. Es blockiert auch  $\alpha_2c$ -adrenerge Rezeptoren und  $\alpha_2a$ -adrenerge Rezeptoren mit einer Bindungsaffinität von 10,8 bzw. 40,7 nM. Lurasidon besitzt auch einen partiellen Agonismus am 5HT-1A-Rezeptor mit einer Bindungsaffinität von 6,38 nM. Lurasidon bindet nicht an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren.

Der Wirkmechanismus des selteneren aktiven Metaboliten von Lurasidon ID-14283 entspricht dem von Lurasidon.

Bei Gabe von Lurasidon in Dosierungen von 9 bis 74 mg (10 - 80 mg Lurasidonhydrochlorid) an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D2/D3-Rezeptor-Liganden, im Nucleus caudatus, im Putamen und im ventralen Striatum.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In den relevanten klinischen Wirksamkeitsstudien wurde Lurasidon mit Dosen von 37 - 148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 – 160 mg Lurasidonhydrochlorid) verabreicht.

#### *Klinische Wirksamkeit*

Die Wirksamkeit von Lurasidon bei der Behandlung von Schizophrenie wurde in fünf multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, 6-wöchigen Studien an Probanden, welche die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe (DSM-IV) für Schizophrenie erfüllten, nachgewiesen. Die Dosierungen von Lurasidon variierten über die fünf Studien hinweg und reichten von 37 bis 148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 - 160 mg Lurasidonhydrochlorid) einmal täglich. In den Kurzzeit-Studien wurde der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit als die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 des PANSS-Gesamt-Scores (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) festgelegt. Die PANSS ist eine validierte, mehrere Abschnitte umfassende Skala, bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Lurasidon zeigte in Phase-3-Studien eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). Lurasidon zeigte bereits ab Tag 4 einen signifikanten Unterschied zu Placebo. Zusätzlich war Lurasidon beim zweiten vordefinierten sekundären Endpunkt der CGI-S-Skala (Clinical Global Impression - Severity) gegenüber Placebo überlegen. Die Wirksamkeit wurde auch in einer sekundären Analyse des Ansprechens auf die Behandlung (definiert als Verringerung um  $\geq 30$  % gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt-Scores) bestätigt.

## **Tabelle 2**

*Schizophrenie-Studien: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)  
Gesamt-Score – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 – MMRM für die Studien D1050229,  
D1050231 und D1050233: Intent-to-Treat-Analyse*

Statistische Ergebnisse der Studie	Placebo	Lurasidondosis (b)(c)				Aktive Kontrolle (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Baseline-Mittelwert (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-Wert	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Baseline-Mittelwert (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-Wert	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Baseline-Mittelwert (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-Wert	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) 15 mg Olanzapin in Studie D1050231, Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) 600 mg in Studie D1050233.

N ist die Anzahl der Teilnehmer nach der Modellschätzung.

(b) Die p-Werte für Lurasidon vs. Placebo wurden für multiple Vergleiche angepasst. Die p-Werte für Olanzapin und Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) vs. Placebo wurden nicht angepasst.

(c) Lurasidondosen von 37, 74, 111 und 148 mg sind äquivalent zu 40, 80, 120 und 160 mg Lurasidonhydrochlorid.

In den Kurzzeitstudien konnte keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet werden.

Die Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung mit Lurasidon (37 bis 148 mg einmal täglich äquivalent zu 40 - 160 mg Lurasidonhydrochlorid) wurde in einer 12-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) (200 bis 800 mg einmal täglich) gezeigt. Lurasidon war Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) bezüglich der Zeit bis zum Schizophrenie- Rezidiv nicht unterlegen. Lurasidon zeigte beim Körpergewicht und beim Body-Mass-Index einen kleinen Anstieg vom Ausgangswert bis Monat 12 [Mittelwert (SD): 0,73 (3,36) kg und 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>]. Verglichen wurde es mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette): 1,23 (4,56) kg und 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt hatte Lurasidon einen vernachlässigbaren Effekt auf das Gewicht und andere metabolische Parameter wie Gesamt-Cholesterin, Triglyceride und Glukose-Werte.

In einer Langzeitsicherheitsstudie wurden klinische stabile Patienten mit 37 – 111 mg Lurasidon (entsprechend 40 – 120 mg Lurasidonhydrochlorid) oder 2 – 6 mg Risperidon behandelt. In dieser Studie lag die Rezidivrate nach 12 Monaten unter Lurasidon bei 20 % und unter Risperidon bei 16 %. Diese Differenz näherte sich statistischer Signifikanz, aber erreichte diese nicht.

In einer Langzeitstudie, die die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zeigen sollte, war Lurasidon wirksamer als Placebo bei der Kontrolle der Symptome und der Verzögerung eines Rezidivs der Schizophrenie. Nach der Behandlung einer akuten Episode und Stabilisierung mit Lurasidon für

mindestens 12 Wochen, wurden die Patienten in einer doppelblinden Studie randomisiert, in der sie entweder mit Lurasidon oder mit Placebo bis zu einem Rezidiv der Schizophreniesymptome weiterbehandelt wurden. In der primären Analyse der Zeit bis zum Rezidiv, in der Patienten ohne Rezidiv ausgeschieden sind, wurden diese Patienten zum Zeitpunkt des Ausscheidens ausgewertet. Patienten, die Lurasidon erhielten, zeigten eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rezidiv, im Vergleich zu Patienten unter Placebo ( $p = 0,039$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu Woche 28 lag bei 42,2 % für Lurasidon und bei 51,2 % für Placebo. Die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruchs aus beliebigem Grund zu Woche 28 lag bei 58,2 % für Lurasidon und bei 69,9 % für Placebo ( $p = 0,072$ ).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lurasidon eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Lurasidon erreicht nach ungefähr 1 - 3 Stunden seine Serumphöchstkonzentrationen.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme veränderten sich die mittlere  $C_{max}$  und die AUC von Lurasidon etwa um das 2- bis 3-Fache und das 1,5- bis 2-Fache, gegenüber der Einnahme auf nüchternen Magen.

### Verteilung

Nach Gabe von 37 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 mg Lurasidonhydrochlorid) betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 6.000 l. Lurasidon wird in hohem Maße (~ 99 %) an Serumproteine gebunden.

### Biotransformation

Lurasidon wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich über oxidative N-Dealkylierung, Hydroxylierung des Norbornanrings und S-Oxidierung.

Lurasidon wird in zwei aktive Metaboliten (ID-14283 und ID-14326) und zwei nicht-aktive Metaboliten (ID-20219 und ID-20220) metabolisiert.

Lurasidon selbst und seine vier Metaboliten ID-14283, ID-14326, ID-20219 und ID-20220 haben an der im Serum gemessenen Radioaktivität einen Anteil von 11,4; 4,1; 0,4; 24 und 11 %.

CYP3A4 ist das entscheidende Enzym zur Metabolisierung des aktiven Metaboliten ID-14283. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 wirken beide an den pharmakodynamischen Effekten der dopaminergen und serotonergen Rezeptoren mit.

Basierend auf *in vitro* Studien ist Lurasidon kein Substrat der CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- oder CYP2E1-Enzyme.

Lurasidon zeigte *in vitro* keine direkte oder schwache Hemmung (direkt oder zeitabhängig) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) der Enzyme Cytochrom P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4. Auf diesen Daten basierend ist ein Effekt von Lurasidon auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die Substrate von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 sind, nicht zu erwarten. Für die Gabe von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 mit geringer therapeutischer Breite sind, siehe Abschnitt 4.5.



Lurasidon ist ein *in vitro* Substrat der Efflux-Transporter P-Gp und BCRP. Lurasidon unterliegt keinem aktiven Aufnahmetransport durch OATP1B1 oder OATP1B3.

Lurasidon ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP und OCT1 (siehe Abschnitt 4.5). Basierend auf *in vitro* Daten ist nicht zu erwarten, dass Lurasidon ein klinisch relevantes, hemmendes Potential auf die Transporter OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K oder BSEP hat.

### Elimination

Nach Verabreichung von Lurasidon liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 20 - 40 Stunden. Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis wurden ca. 67 % der Dosis in den Fäzes und 19 % im Urin nachgewiesen. Im Urin wurden vorwiegend mehrere Metaboliten und nur eine minimale renale Ausscheidung des ursprünglichen Wirkstoffs nachgewiesen.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Lurasidon verhält sich innerhalb eines täglichen Dosisbereichs von 18,5 mg bis 148 mg (äquivalent zu 20 – 160 mg Lurasidonhydrochlorid) proportional zur Dosis. Steady-State-Konzentrationen von Lurasidon werden innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Lurasidon-Behandlung erreicht.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

Es liegen nur begrenzte Daten für gesunde Probanden  $\geq 65$  Jahre vor. Die erhobenen Daten zeigen eine vergleichbare Exposition wie bei Personen in einem Alter unter 65 Jahren. Jedoch kann eine erhöhte Exposition bei älteren Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion erwartet werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh Klassen A, B und C erhöht und resultieren in einer um das 1,5-, 1,7- bzw. 3-fach höheren Exposition.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung erhöht und zeigen eine 1,5-, 1,9- bzw. 2,0-fach erhöhte Exposition auf. Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) wurden nicht untersucht.

#### *Geschlecht*

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine geschlechtsspezifischen klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen. Es wurde festgestellt, dass die asiatischen Probanden eine 1,5-fach erhöhte Lurasidon-Exposition im Vergleich zu Kaukasiern aufwiesen.

#### *Rauchen*

Aus *in vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Lurasidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lurasidon haben.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Lurasidon in paediatrischen Patienten wurde an 49 Kindern im Alter von 6 - 12 Jahren und 56 Heranwachsenden im Alter von 13 - 17 Jahren untersucht. Lurasidon wurde als

Lurasidonhydrochlorid mit einer täglichen Dosis von entweder 20, 40, 80, 120 mg (6 - 17 Jahre) oder 160 mg (nur 10 - 17 Jahre) über 7 Tage verabreicht. Es wurde keine klare Korrelation zwischen der erreichten Plasmakonzentration und dem Alter oder dem Körpergewicht festgestellt. Die Pharmakokinetik von Lurasidon in pädiatrischen Patienten im Alter von 6 - 17 Jahren war generell vergleichbar mit der in Erwachsenen beobachteten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen. Die Hauptbefunde der an Ratten, Hunden und Affen durchgeführten Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon waren zentral vermittelte endokrine Veränderungen infolge des Anstiegs der Serum-Prolaktinwerte. Bei weiblichen Ratten zeigten sich in Langzeitstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen auf die Knochen, Nebennieren und die reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können. Bei Hunden zeigten sich in einer Langzeitstudie mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können.

Bei Ratten hatte Lurasidon keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Reproduktion bei oralen Dosen von 150 bzw. 0,1 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid oder auf die frühe Embryonalentwicklung bei einer oralen Dosis von 15 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid.

Eine Fertilitätsstudie bei weiblichen Ratten führte bei  $\geq 1,5$  mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid zu einem längeren Östruszyklus und einer verzögerten Kopulation, während die Kopulations- und Fruchtbarkeit-Indizes und die Anzahl der Corpora lutea, der Nidationen und der lebenden Föten bei 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid abnahmen. Diese Effekte wurden durch die Hyperprolaktinämie nach Lurasidon-Behandlung verursacht, die den Östruszyklus und das Kopulationsverhalten sowie die Aufrechterhaltung des Corpus luteum bei weiblichen Ratten beeinflusst, was zu einer Abnahme bei den Nidationen und der Anzahl lebender Feten führt. Diese Prolaktin-Effekte werden für die menschliche Fortpflanzung als nicht relevant eingestuft.

Eine Einzeldosis von 10 mg/kg Lurasidonhydrochlorid führte bei trächtigen Ratten zu einer fetalen Exposition. In einer Dosisfindungsstudie bei trächtigen Ratten verursachten 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid eine fetale Wachstumsretardierung ohne Anzeichen von Teratogenität. Lurasidon war bei Ratten oder Kaninchen bei einer vergleichbaren Exposition oder unterhalb der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen (148 mg Lurasidon äquivalent zu 160 mg Lurasidonhydrochlorid) nicht teratogen.

Lurasidon ist bei Ratten während der Säugezeit in die Milch übergegangen.

In einer Reihe von Tests zeigte Lurasidon keine Genotoxizität. In Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten wurden Tumore der Brustdrüse und/oder der Hypophyse beobachtet, die am ehesten durch die erhöhten Prolaktin-Spiegel im Blut erklärbar sind. Diese Befunde werden bei Nagetieren, die mit antipsychotischen Arzneimitteln mit Dopamin-D2-blockierender Wirkung behandelt werden, häufig beobachtet und gelten als Nagetier-spezifische Wirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

vorverkleisterte Stärke

Croscarmellose Natrium (E 468)

Hypromellose 2910 (E 464)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

Tablettenüberzug:

Hypromellose 2910 (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 8000

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

Indigocarmin (E 132)

Carnaubawachs (E 903)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Packungen enthalten 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 oder 98 x 1 Tabletten in Aluminium/Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen..

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd

First Floor

Southside

97-105 Victoria Street

London

SW1E 6QT

Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/913/015-021

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Units 2-7  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford  
HR3 5PG  
United Kingdom

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Latuda 18,5 mg Filmtabletten  
Lurasidon

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 18,6 mg Lurasidon.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 x 1 Filmtablette.  
28 x 1 Filmtablette.  
30 x 1 Filmtablette.  
56 x 1 Filmtablette.  
60 x 1 Filmtablette.  
90 x 1 Filmtablette.  
98 x 1 Filmtablette.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

1

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd  
First Floor  
Southside  
97-105 Victoria Street  
London  
SW1E 6QT  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Latuda 18.5 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Latuda 18,5 mg Tabletten  
Lurasidon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sunovion logo

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 37 mg Filmtabletten  
Lurasidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 37,2 mg Lurasidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 x 1 Filmtablette.  
28 x 1 Filmtablette.  
30 x 1 Filmtablette.  
56 x 1 Filmtablette.  
60 x 1 Filmtablette.  
90 x 1 Filmtablette.  
98 x 1 Filmtablette.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd  
First Floor  
Southside  
97-105 Victoria Street  
London  
SW1E 6QT  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/913/008 14 x 1 Filmtablette.  
EU/1/14/913/009 28 x 1 Filmtablette.  
EU/1/14/913/010 30 x 1 Filmtablette.  
EU/1/14/913/011 56 x 1 Filmtablette.  
EU/1/14/913/012 60 x 1 Filmtablette.  
EU/1/14/913/013 90 x 1 Filmtablette.  
EU/1/14/913/014 98 x 1 Filmtablette.

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Latuda 37 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Latuda 37 mg Tabletten  
Lurasidon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sunovion logo

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 74 mg Filmtabletten  
Lurasidon

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 74,5 mg Lurasidon.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 x 1 Filmtablette.  
28 x 1 Filmtablette.  
30 x 1 Filmtablette.  
56 x 1 Filmtablette.  
60 x 1 Filmtablette.  
90 x 1 Filmtablette.  
98 x 1 Filmtablette.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd  
First Floor  
Southside  
97-105 Victoria Street  
London  
SW1E 6QT  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Latuda 74 mg



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Latuda 74 mg Tabletten  
Lurasidon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sunovion logo

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Latuda 18,5 mg Filmtabletten**  
**Latuda 37 mg Filmtabletten**  
**Latuda 74 mg Filmtabletten**  
Lurasidon

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Latuda und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Latuda beachten?
3. Wie ist Latuda einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Latuda aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Latuda und wofür wird es angewendet?

Latuda enthält den Wirkstoff Lurasidon und gehört zu einer Arzneimittelklasse, die Antipsychotika genannt wird. Es wird angewendet, um die Symptome der Schizophrenie bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren oder älter zu behandeln. Lurasidon wirkt durch Blockierung von Rezeptoren im Gehirn, an die die Stoffe Dopamin und Serotonin binden. Dopamin und Serotonin sind Neurotransmitter (Substanzen, die Nervenzellen miteinander kommunizieren lassen), die bei Symptomen der Schizophrenie beteiligt sind. Durch Blockade ihrer Rezeptoren hilft Lurasidon die Aktivität des Gehirns zu normalisieren und die Symptome der Schizophrenie zu reduzieren.

Schizophrenie ist eine Erkrankung mit Symptomen wie dem Hören, Sehen und/oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, Wahnvorstellungen, ungewöhnlichem Misstrauen, zunehmender Zurückgezogenheit, zusammenhangloser/m Sprechweise/Verhalten sowie emotionaler Abflachung. Menschen, die an dieser Erkrankung leiden, können sich außerdem depressiv, ängstlich, schuldig oder angespannt fühlen. Dieses Arzneimittel wird angewendet, um die Symptome der Schizophrenie zu verbessern.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Latuda beachten?

**Latuda darf NICHT eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Lurasidon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Konzentration von Lurasidon im Blut beeinflussen können, wie:
  - Arzneimittel gegen Pilzinfektionen wie Itraconazol, Ketoconazol (außer als Shampoo), Posaconazol oder Voriconazol
  - Arzneimittel gegen Infektionen wie die Antibiotika Clarithromycin oder Telithromycin
  - Arzneimittel gegen HIV-Infektionen wie Cobicistat, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir
  - Bocepravir und Telaprevir (Arzneimittel gegen chronische Hepatitis)
  - Nefazodon (Arzneimittel gegen Depression)
  - Rifampicin (Arzneimittel gegen Tuberkulose)
  - Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin (Arzneimittel gegen Krampfanfälle)
  - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depression).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Es kann mehrere Tage oder sogar Wochen dauern, bevor das Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten wird. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie Fragen zu diesem Arzneimittel haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Latuda einnehmen oder während der Behandlung, insbesondere wenn Sie:

- an Parkinson oder Demenz leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom), oder wenn bei Ihnen schon einmal Steifigkeit, Zittern oder Bewegungsprobleme (extrapyramidale Symptome) auftraten oder wenn Sie schon einmal abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben. Sie sollten wissen, dass diese Zustände durch dieses Arzneimittel verursacht werden können.
- eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzerkrankungen zu niedrigem Blutdruck neigen oder in Ihrer Familiengeschichte unregelmäßiger Herzschlag (einschließlich QT-Verlängerung) vorkommt
- eine Vorgeschichte mit Krampfanfällen oder Epilepsie haben
- eine Vorgeschichte mit Blutgerinnseln haben oder wenn jemand in Ihrer Familie eine Vorgeschichte mit Blutgerinnseln hat, da Arzneimittel gegen Schizophrenie mit der Bildung von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht wurden
- erhöhte Spiegel des Hormons Prolaktin in Ihrem Blut haben
- Diabetes haben oder zu Diabetes neigen
- an einer verringerten Nierenfunktion leiden
- an einer verminderten Leberfunktion leiden
- eine Erhöhung ihres Gewichts feststellen
- einen Blutdruckabfall beim Aufstehen haben, der eine Ohnmacht auslösen kann.

Wenn Sie eine dieser (Vor-)Erkrankungen haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt bevor Sie mit der Einnahme von Latuda beginnen, da er Ihre Dosierung vielleicht anpassen, Sie eine Zeit lang beobachten oder die Behandlung mit Latuda beenden möchte.

### **Kinder und Jugendliche**

Aufgrund des Fehlens von Daten bei dieser Patientengruppe wird dieses Arzneimittel für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### **Einnahme von Latuda zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- alle Arzneimittel, die auch eine Wirkung auf das Gehirn haben, da sich deren Wirkungen und die Wirkungen von Latuda addieren können und sich dadurch in einer negativen Art und Weise auf Ihr Gehirn auswirken können

- Arzneimittel, die den Blutdruck senken, da Latuda ebenfalls den Blutdruck senken kann
- Arzneimittel gegen Parkinson und das Restless-Legs-Syndrom (z. B. Levodopa), da Latuda deren Wirkungen abschwächen kann
- Arzneimittel, die Mutterkorn-Alkaloid-Derivate (zur Behandlung von Migräne) enthalten, und andere Arzneimittel wie Terfenadin und Astemizol (zur Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien), Cisaprid (zur Behandlung von Verdauungsproblemen), Pimozid (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen), Chinidin (zur Behandlung von Herzerkrankungen), Bepridil (zur Behandlung von Brustschmerz).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, da Ihr Arzt möglicherweise die Dosis dieses Arzneimittels während der Behandlung mit Latuda anpassen muss.

Die folgenden Arzneimittel können die Lurasidon-Konzentration im Blut erhöhen:

- Diltiazem (zur Behandlung von hohem Blutdruck)
- Erythromycin (zur Behandlung von Infektionen)
- Fluconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Verapamil (zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Brustschmerz).

Die folgenden Arzneimittel können die Lurasidon-Konzentration im Blut verringern:

- Amprenavir, Efavirenz, Etravirin (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- Aprepitant (zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen)
- Armodafinil, Modafinil (zur Behandlung von Schlaflosigkeit)
- Bosentan (zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Geschwüren der Finger)
- Nafcillin (zur Behandlung von Infektionen)
- Prednison (zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen)
- Rufinamid (zur Behandlung von Krampfanfällen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, da Ihr Arzt möglicherweise Ihre Latuda-Dosis anpassen muss.

### **Einnahme von Latuda zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Sie sollten Alkohol meiden, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Das ist darin begründet, dass Alkohol eine zusätzliche negative Wirkung hat.

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie Latuda einnehmen. Grapefruit kann die Wirkungsweise von Latuda beeinflussen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie sollten dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft nicht einnehmen, es sei denn, dies wurde mit Ihrem Arzt so vereinbart.

Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung während der Schwangerschaft das mögliche Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt, wird Ihr Arzt Ihr Baby nach der Geburt engmaschig überwachen. Dies ist erforderlich, weil bei Neugeborenen von Müttern, die im letzten Trimester (die letzten drei Monate) der Schwangerschaft Lurasidon angewendet haben, die folgenden Symptome auftreten können:

- Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Unruhe, Probleme mit der Atmung und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme.

Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, müssen Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff Lurasidon in die Muttermilch übergeht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Schläfrigkeit, Schwindel und Sehstörungen können während der Behandlung mit diesem Arzneimittel auftreten (siehe Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Sie dürfen kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Sie sicher sind, dass dieses Arzneimittel bei Ihnen keine negativen Auswirkungen hat.

### **3. Wie ist Latuda einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37 mg einmal täglich.

Die Dosis kann von Ihrem Arzt im Dosisbereich zwischen 18,5 mg bis 148 mg einmal täglich erhöht oder verringert werden. Die Höchstdosis sollte 148 mg einmal täglich nicht überschreiten.

Ihre Dosis wird von Ihrem Arzt festgelegt und kann davon abhängen:

- wie gut Sie auf eine Dosis ansprechen
- ob Sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 2 Einnahme von Latuda zusammen mit anderen Arzneimitteln)
- ob Sie Leber- oder Nierenprobleme haben.

Schlucken Sie Ihre Tablette(n) im Ganzen mit Wasser, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Sie sollten Ihre Dosis regelmäßig jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen, um sich die Einnahme leichter merken zu können. Sie müssen Latuda mit dem Essen oder direkt nach einer Mahlzeit einnehmen, da der Körper dann das Arzneimittel besser aufnehmen kann und es dadurch besser wirkt.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Latuda eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Latuda eingenommen haben, als Sie sollten, müssen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen. Es können Schläfrigkeit, Müdigkeit, unwillkürliche Körperbewegungen, Probleme beim Stehen und Gehen, durch niedrigen Blutdruck hervorgerufener Schwindel sowie ein nicht normaler Herzschlag auftreten.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Latuda vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Haben Sie eine Dosis vergessen, nehmen Sie die nächste Dosis am folgenden Tag ein. Wenn Sie zwei oder mehr Einnahmen vergessen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Latuda abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden, wird seine Wirkung aufhören.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht absetzen, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da Ihre Symptome zurückkehren können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken, **holen Sie sofort ärztlichen Rat ein:**

- eine schwere allergische Reaktion, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall. Diese Reaktionen sind selten (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).

- ein schwerwiegender Ausschlag mit Blasenbildung, der Haut, Mund, Augen oder Genitalien betrifft (Stevens-Johnson-Syndrom).
- Fieber, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und vermindertes Bewusstsein. Dies können Symptome eines Zustands sein, der als Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS) bekannt ist. Diese Reaktionen sind selten beobachtet (können bis zu 1 von 1.000 Anwendern betreffen).
- Blutgerinnsel in den Venen, insbesondere in den Beinen (die Symptome umfassen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines), die durch Blutgefäße in die Lunge wandern können, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Die folgenden Nebenwirkungen können ebenfalls auftreten:

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Gefühl der Ruhelosigkeit und Unfähigkeit, still zu sitzen
- Schläfrigkeit.

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Parkinsonismus. Dies ist ein medizinischer Begriff, der viele Symptome umfasst, wie einen Anstieg der Speichelsekretion oder einen wässrigen Mund, Speichelfluss aus dem Mund, Reflexe beim Beugen der Extremitäten, langsame, reduzierte oder beeinträchtigte Bewegungen, Ausdruckslosigkeit des Gesichts, Muskelverspannungen, steifer Nacken, Muskelsteifigkeit, kleine, schlurfende, eilige Schritte und Fehlen der normalen Armbewegungen beim Gehen, anhaltendes Blinzeln als Reaktion auf Klopfen auf die Stirn (ein anomaler Reflex)
- Sprachstörungen, ungewöhnliche Muskelbewegungen; eine Vielzahl von Symptomen, die als extrapyramidale Symptome (EPS) bezeichnet werden und in der Regel ungewöhnliche, unwillkürliche Muskelkontraktionen umfassen
- Schwindel
- Muskelkrämpfe und Steifigkeit
- Übelkeit, Erbrechen
- Hautausschlag und Juckreiz
- Verdauungsstörung
- Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss
- Bauchschmerzen
- Schlafstörungen, Müdigkeit, Rastlosigkeit und Angst
- Gewichtszunahme
- Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (ein Enzym in den Muskeln), die in Blutuntersuchungen festgestellt wird
- Erhöhung des Kreatininwerts (ein Marker der Nierenfunktion), die in Blutuntersuchungen festgestellt wird.

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- verwaschene Sprache
- Alpträume
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Probleme beim Gehen
- starre Haltung (Rigidität)
- Erhöhung der Prolaktinwerte im Blut, erhöhte Blutzuckerwerte, Erhöhung einiger Leberenzyme, die in Blutuntersuchungen beobachtet wurden
- erhöhter Blutdruck
- Blutdruckabfall beim Aufstehen, was eine Ohnmacht verursachen kann
- beschleunigter Herzschlag
- Erkältung

- Hitzewallung
- verschwommenes Sehen
- verminderter Appetit
- Schwitzen
- Schmerzen beim Wasserlassen
- unkontrollierbare Bewegungen von Mund, Zunge und Gliedmaßen (tardive Dyskinesie)
- niedrige Natriumspiegel im Blut, was zu Müdigkeit und Verwirrung, Muskelzuckungen, Anfällen und Koma führen können (Hyponatriämie).

**Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Rhabdomyolyse ist ein Abbau von Muskelfasern, der dazu führt, dass Abbauprodukte der Muskelfasern (Myoglobin) in die Blutbahn gelangen, was Muskelschmerzen, Übelkeit, Verwirrtheit, eine anormale Herzfrequenz und einen gestörten Herzrhythmus verursachen kann und möglicherweise zu einer dunklen Verfärbung des Urins führt
- Zunahme einer Form der weißen Blutkörperchen (eosinophile Zellen).

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):**

- reduzierte Anzahl an weißen Blutkörperchen (die Infektionen bekämpfen) und roten Blutkörperchen (die Sauerstoff im Körper transportieren)
- absichtliche Selbstverletzungen
- plötzliche Angstgefühle
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Krampfanfälle
- Brustschmerzen
- ungewöhnliche Nervenimpulse im Herzen
- langsame Herzfrequenz
- Durchfall
- Schluckbeschwerden
- Reizung der Magenschleimhaut
- Nierenversagen
- bei Neugeborenen können folgende Symptome auftreten: Unruhe, Anstieg oder Abnahme des Muskeltonus, Zittern, Schläfrigkeit, Atemprobleme oder Probleme bei der Nahrungsaufnahme
- ungewöhnliche Brustvergrößerung, Schmerzen in der Brust, Milchsekretion der Brüste
- Erektionsprobleme
- schmerzhafte oder fehlende Menstruation
- plötzliche Todesfälle in Zusammenhang mit Herzerkrankungen.

Bei älteren Menschen mit Demenz wurde bei Patienten, die Arzneimittel gegen Schizophrenie erhielten, im Vergleich zu denen, die diese Arzneimittel nicht erhielten, ein geringer Anstieg der Zahl der Todesfälle berichtet.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Latuda aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.



Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Latuda enthält**

- Der Wirkstoff ist Lurasidon.  
Jede 18,5 mg Tablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 18,6 mg Lurasidon.  
Jede 37 mg Tablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 37,2 mg Lurasidon.  
Jede 74 mg Tablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 74,5 mg Lurasidon.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172) (in 74 mg Tabletten), Indigocarmin (E132) (in 74 mg Tabletten) und Carnaubawachs (E903).

### **Wie Latuda aussieht und Inhalt der Packung**

- Latuda 18,5 mg Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit der Prägung „LA“
- Latuda 37 mg Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit der Prägung „LB“
- Latuda 74 mg Filmtabletten sind blass-grüne, ovale Filmtabletten mit der Prägung „LD“

Latuda Filmtabletten sind in Packungsgrößen mit 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 oder 98 x 1 Filmtablette in Aluminium/Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd  
First Floor  
Southside  
97-105 Victoria Street  
London  
SW1E 6QT  
Vereinigtes Königreich

Tel: +44 (0) 207 821 2899

### **Hersteller**

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Units 2-7  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford  
HR3 5PG  
United Kingdom

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/ Belgique/ Belgien**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Lithuania/ Lietuva**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Bulgaria/ България**

Анджелини Фарма България ЕООД  
бул. Асен Йорданов 10  
BG-София 1592  
Тел.: + 359 2 975 1395  
[office@angelini.bg](mailto:office@angelini.bg)

**Luxembourg/ Luxemburg**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Czech republic/ Česká republika**

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.  
Páteřní 1216/7  
CZ-635 00 Brno  
Tel: + 420 546 123 111  
[info@angelini.cz](mailto:info@angelini.cz)

**Hungary/ Magyarország**

Angelini Pharma Magyarország Kft  
Dayka Gábor u. 3., 214-215. számú iroda  
H-1118 Budapest  
Tel: + 36 1 336 1614  
[office@angelini.hu](mailto:office@angelini.hu)

**Denmark/ Danmark**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Malta**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Germany/ Deutschland**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Netherlands/ Nederland**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Estonia/ Eesti**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Norway/ Norge**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Greece/ Ελλάδα**

ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE  
ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας  
GR-14564 Νέα Κηφισιά  
Τηλ: + 30 210 626 9200  
[info@angelinipharma.gr](mailto:info@angelinipharma.gr)

**Austria/ Österreich**

Angelini Pharma Österreich GmbH  
Brigittenuer Lände 50-54  
1200 Wien  
Tel: + 43 5 9606 0  
[office@angelini.at](mailto:office@angelini.at)

**Spain/ España**

Angelini Farmacèutica S.A.  
C. Osi, 7  
E-08034 Barcelona  
Tel: + 34 93 253 4500

**Poland/ Polska**

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Podleśna 83  
PL-05-552 Łazy  
Tel.: + 48 22 70 28 200  
[angelini@angelini.pl](mailto:angelini@angelini.pl)

**France**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Portugal**

Angelini Farmacêutica, Lda  
Rua João Chagas, 53, Piso 3  
P-1499-040 Cruz Quebrada- Dafundo  
Tel: + 351 21 414 8300  
[apoio.utente@angelini.pt](mailto:apoio.utente@angelini.pt)

**Croatia/ Hrvatska**

Angelini Pharma Österreich GmbH,  
Podružnica, za promidžbu Zagreb  
Hektorovićeve 2/5  
HR-10000 Zagreb  
Tel: + 385 1 644 8232

**Ireland**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Iceland/ Ísland**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Italy/ Italia**

Angelini S.p.A  
Viale Amelia 70  
I-00181 Roma  
Tel: + 39 06 78 0531

**Cyprus/Κύπρος**

ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE  
ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Αχαΐας 4 & Τροϊζηνίας  
GR-14564 Νέα Κηφισιά  
Τηλ: + 30 210 626 9200  
[info@angelinipharma.gr](mailto:info@angelinipharma.gr)

**Latvia/ Latvija**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Romania/ România**

Angelini Pharmaceuticals România SRL  
Str. Drumea Rădulescu, Nr. 52, Sector 4  
RO-București 040336  
Tel: + 40 21 331 6767  
[office@angelini.ro](mailto:office@angelini.ro)

**Slovenia/ Slovenija**

Angelini Pharma d.o.o.  
Kopraska ulica 108 A  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 544 65 79  
[info@angelini.si](mailto:info@angelini.si)

**Slovak republic/ Slovenská republika**

Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o.  
Júnová 33  
SK-831 01 Bratislava  
Tel: + 421 2 59 207 320  
[office@angelini.sk](mailto:office@angelini.sk)

**Suomi/ Finland**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Sweden/ Sverige**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**United Kingdom**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Lurasidon zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Hyponatriämie:

Hyponatriämie wurde in klinischen Prüfungen (5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und 13 nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE)) und in der Überwachung nach Markteinführung (13 SUE und 12 nicht schwerwiegende UE) gemeldet. Angesichts aller präsentierten Daten stimmt der PRAC zu, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Hyponatriämie und der Anwendung von Lurasidon wahrscheinlich ist und dass Hyponatriämie deswegen als gelegentlich auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von Lurasidon einzustufen ist.

Hypersensitivität:

Basierend auf den zusätzlichen Daten, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Anzahl von Patienten mit einem oder mehreren behandlungsbedingten unerwünschten Überempfindlichkeitsereignissen vorgelegt hat, stimmt der PRAC zu, die Häufigkeit der Nebenwirkungen Hypersensitivität, Hautausschlag und Juckreiz von „nicht bekannt“ in „häufig“ zu ändern und die Häufigkeit für Angioödeme von „nicht bekannt“ in „selten“ zu ändern.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Lurasidon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Lurasidon enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.