

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 18,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 18,6 mg lurasidoonile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Latuda 18,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged või valkjad 6 mm läbimõõduga ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk 'LA'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Latuda on näidustatud skisofreenia raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lurasidooni soovitatav algannus on 37 mg üks kord ööpäevas. Algannuse tiitrimine ei ole vajalik. Ravim on efektiivne annusevahemikus 37 kuni 148 mg üks kord ööpäevas. Annust võib tõsta arsti hinnangu ja täheldatud kliinilise ravivastuse põhjal. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 148 mg.

Ravi katkestamisel kauemaks kui 3 päevaks tuleb patsientidel, kelle raviannused on üle 111 mg üks kord ööpäevas, ravi jätkamisel alustada uuesti annusega 111 mg üks kord ööpäevas ja seejärel annust neile optimaalse annuseni suurendada. Kõigi teiste annuste korral võib ravi jätkata eelnevalt kasutatud annuses ilma üles-tiitrimiseta.

Eakad

Annustamissoovitused normaalse neerufunktsiooniga ($CrCl \geq 80$ ml/min) eakatele on samad kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel. Kuna aga eakamatel patsientidel võib olla neerufunktsioon halvenenud, võib osutada vajalikuks annust kohandada olenevalt nende neerufunktsiooni seisundist (vt allpool "Neerukahjustus").

Andmed lurasidooni suuremate annuste kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Andmed Latuda 148 mg tablettide kasutamise kohta eakatel patsientidel puuduvad. 65-aastaste ja vanemate patsientide ravimisel Latuda suuremate annustega tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustuse korral ei ole lurasidooni annuse kohandamine vajalik. Soovitatav algannus mõõduka (kreatiini kliirens (CrCl) ≥ 30 ja < 50 ml/min), raske neerukahjustusega (CrCl > 15 ja < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele (CrCl < 15 ml/min) on 18,5 mg ja maksimaalne annus ei tohi ületada 74 mg üks kord ööpäevas. Latudat ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, välja arvatud, kui selle võimalik kasu ületab potentsiaalseid riske. Kasutamisel lõppstaadiumis neeruhaiguse korral on soovitatav patsiendi kliiniline jälgimine.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustuse korral ei ole lurasidooni annuse kohandamine vajalik. Annuse kohandamine on soovitatav mõõduka (Child Pugh B-klass) ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child Pugh C-klass) patsientidel. Soovitatav algannus on 18,5 mg. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel 74 mg ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel 37 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed

Lurasidooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses vähem kui 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Annuse kohandamine koostoimete tõttu

Kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega on soovitatav algannus 18,5 mg ja lurasidooni maksimaalne annus ei tohi ületada 74 mg üks kord ööpäevas. Kasutamisel koos kergete ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega võib osutada vajalikuks lurasidooni annust kohandada (vt lõik 4.5). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijate kohta vt lõik 4.3.

Antipsühhootikumide vahetamine

Antipsühhootikumide farmakodünaamilise ja farmakokineetilise profiili erinevuste tõttu peab üleminek teisele antipsühhootikumile toimuma arsti järelevalve all, kui seda peetakse meditsiiniliselt vajalikuks.

Manustamisviis

Latuda õhukese polümeerikattega tabletid on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks üks kord ööpäevas koos toiduga.

Ilma toiduta võtmisel on lurasidooni plasmakontsentratsioon eeldatavalt oluliselt madalam kui koos toiduga võtmisel (vt lõik 5.2).

Latuda tabletid tuleb tervelt alla neelata, et mitte tunda nende kibedat maitset. Latuda tablette tuleb võtta iga päev samal ajal, et võtmine paremini meeles püsiks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Manustamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt bokepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonool, ketokonool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonool, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonool) ja tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Antipsühhootikumravi ajal võib patsiendi kliinilise seisundi paranemine võtta aega mitmest päevast mõne nädalani. Patsiente tuleb sel perioodil hoolikalt jälgida.

Suitsidaalsus

Suitsidaalse käitumise esinemine on psüühilistele haigustele omane ja mõnel juhul on seda esinenud varakult pärast antipsühhootikumravi alustamist või vahetamist. Antipsühhootikumravi ajal on vajalik kõrge riskiga patsientide hoolikas jälgimine.

Parkinsoni tõbi

Antipsühhootiliste ravimite määramisel Parkinsoni tõvega patsientidele võivad need Parkinsoni tõve sümptomeid süvendada. Seetõttu peab arst kaaluma Latuda määramisel Parkinsoni tõvega patsientidele ravi kasu ja riski suhet.

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Dopamiini retseptori antagonistide omadustega ravimeid on seostatud ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete tekkimisega, sealhulgas jäikus, treemorid, maskitaoline nägu, düstooniad, süljevoolus, ettekallutatud kehahoid ja ebanormaalne kõnnak. Platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes suurenes täiskasvanud skisofreeniapatsientidel võrreldes platseeboga ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast ravi lurasidooniga.

Tardiivdüskineesia

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimeid on seostatud tardiivdüskineesia põhjustamisega, millele on iseloomulikud valdavalt keele ja/või näo rütmilised tahtmatud liigutused. Tardiivse düskineesia nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooni kasutamise lõpetamist.

Südame-veresoonkonna häired / QT-intervalli pikenemine

Lurasidooni määramisel teadaoleva südame-veresoonkonna haigusega või perekonnas esineva QT-intervalli pikenemisega, hüpokaleemiaga ja samaaegselt teisi eeldatavalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid kasutavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Krambid

Lurasidooni kasutamisel peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud krampe või muid seisundeid, mis võivad krambiläve alandada.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooni kasutamisel on esinenud maliigset neuroleptilist sündroomi, millele on iseloomulik hüpertermia, lihasjäikus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus, teadvuseseisundi häired ja seerumi kreatiinfosfokinaasi taseme tõus. Täiendavad haigusnähtud võivad olla müoglobiinuuria (rabdomyolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Sel juhul tuleb ravi kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooniga, katkestada.

Eakad dementsusega patsiendid

Lurasidooni kasutamist eakatel dementsusega patsientidel ei ole uuritud.

Üldine suremus

17 kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsis oli muude atüüpiliste antipsühhootikumidega, sh risperidooni, aripiprasooli, olansapiini ja kvetiapiiniga ravitavatel eakatel dementsusega patsientidel suremuse risk suurenenud võrreldes platseeboga.

Aju veresoonkonna häire

Dementsete populatsioonis läbiviidud randomiseeritud platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati teatavate atüüpiliste antipsühhootikumide, sealhulgas risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel aju veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete riski ligikaudu 3-kordset suurenemist. Selle suurenenud riski tekkemehhanism ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada ka muude antipsühhootikumide ega muude patsiendipopulatsioonide puhul. Lurasidooni kasutamisel peab olema ettevaatlik eakate dementsusega patsientide puhul, kellel on insuldi riskitegureid.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud venoosse trombemboolia juhtumeid. Antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel on sageli venoosse trombemboolia omandatud riskitegureid, mistõttu enne ravi alustamist lurasidooniga ja ravi ajal tuleb kõik võimalikud venoosse trombemboolia riskitegurid välja selgitada ja kasutusele võtta ennetavad meetmed.

Hüperprolaktineemia

Lurasidoon tõstab prolaktiini taset dopamiini D2-retseptorite antagonismi tõttu.

Kehakaalu tõus

Atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud kehakaalu tõusu. Soovitatav on kehakaalu kliiniliselt jälgida.

Hüperglükeemia

Lurasidooni kliinilistes uuringutes on harvadel juhtudel esinenud glükoosi ainevahetusega seotud kõrvaltoimeid, nt vere glükoositaseme tõusu. Suhkurtõvega ja suhkurtõve tekkimise riskiteguritega patsiente on soovitatav vastavalt kliiniliselt jälgida.

Ortostaatiline hüpotensioon/sünkoop

Lurasidoon võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni, tõenäoliselt selle α 1-adrenergilise retseptori antagonismi tõttu. Hüpotensioonist ohustatud patsientidel tuleb kaaluda ortostaatiliste elutähtsate näitajate jälgimist.

Neerukahjustus

Mõõduka ja raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav annust kohandada. Kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud, mistõttu lurasidooni ei tohi lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kasutada, välja arvatud, kui selle potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske. Kasutamisel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh B ja C klass) patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidega on soovitatav olla ettevaatlik.

Koostoimed greipfruudi mahlagaga

Lurasidoonravi ajal tuleks vältida greipfruudi mahla tarbimist (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Arvestades, et lurasidoon toimib peamiselt kesknärvisüsteemile, tuleb olla ettevaatlik lurasidooni kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemi toimivate ravimite ja alkoholiga.

Ettevaatlik tuleb olla lurasidooni määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariaravimid (nt meflokiin).

Farmakokineetilised koostoimed

Lurasidooni samaaegset manustamist greibimahlagaga ei ole hinnatud. Greibimahl inhibeerib CYP 3A4 ja võib suurendada lurasidooni seerumikontsentratsiooni. Ravi ajal lurasidooniga tuleb greibimahla vältida.

Muude ravimite võimalik toime lurasidoonile

Nii lurasidoon ja tema aktiivne metaboliit ID-14283 aitavad kaasa farmakodünaamilise toime tekkele dopamiinergiliste ja serotoniinergiliste retseptorite vahendusel. Lurasidoon ja tema aktiivne metaboliit ID-14283 metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 kaudu.

CYP3A4 inhibiitorid

Lurasidooni manustamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt bokepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lurasidooni samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga suurenes lurasidooni ja tema aktiivse metaboliidi ID-14283 kontsentratsioon vastavalt 9- ja 6-kordselt.

Lurasidooni samaaegne manustamine ravimitega, mis on CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid (nt diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, verapamiil), võib suurendada lurasidooni plasmakontsentratsiooni. Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid võivad hinnanguliselt tõsta CYP3A4 substraatide kontsentratsiooni 2- kuni 5-kordselt.

Lurasidooni koosmanustamisel diltiaseemiga (aeglaselt toimeainet vabastavas ravimvormis), mis on mõõdukas CYP3A4 inhibiitor, tõstis lurasidooni ja ID-14283 kontsentratsioone vastavalt 2,2 ja 2,4 korda (vt lõik 4.2). Diltiaseemi kiiresti toimeainet vabastava ravimvormi kasutamisel võib lurasidooni kontsentratsiooni tõus olla suurem.

CYP3A4 indutseerijad

Lurasidoon on vastunäidustatud koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)) (vt lõik 4.3).

Lurasidooni samaaegne manustamine tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga langetas lurasidooni kontsentratsiooni 6-kordselt.

Lurasidooni samaaegne manustamine kergete (nt armodafiniil, amprenaviir, aprepitant, prednisoon, rufinamiid) või mõõdukate (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin) CYP3A4 indutseerijatega vähendab eeldatavalt < 2-kordselt lurasidooni plasmakontsentratsiooni samaaegse manustamise ajal ja kuni 2 nädala jooksul pärast kergete või mõõdukate CYP3A4 indutseerijate kasutamise lõpetamist.

Lurasidooni samaaegsel kasutamisel kergete või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb lurasidooni toimet hoolikalt jälgida ja vajalik võib olla annuse kohandamine.

Transporterid

In vitro on lurasidoon P-gp ja BCRP substraat ja selle tähendus *in vivo* on ebaselge. Lurasidooni samaaegselt kasutamisel P-gp ja BCRP inhibiitoritega võib tõsta lurasidooni plasmakontsentratsiooni.

Lurasidooni võimalik toime muudele ravimitele

Lurasidooni samaaegsel manustamisel midasolaamiga, mis on tundlik CYP3A4 substraat, suurenes midasolaami plasmakontsentratsioon < 1,5-kordselt. Lurasidooni samaaegsel manustamisel CYP3A4 substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil või tungaltera alkaloidid [ergotamiin, dihidroergotamiin]) on soovitatav patsienti jälgida.

Lurasidooni samaaegne manustamine digoksiiniga (P-gp substraat) ei suurendanud digoksiini plasmakontsentratsiooni ja suurendas vaid veidi C_{max} -i (1,3-kordselt), mistõttu lurasidooni samaaegne manustamine digoksiiniga on lubatud. *In vitro* on lurasidoon väljavoolu transporteri P-gp inhibiitor ja

ei saa välistada kliiniliselt olulist soolestiku P-gp pärssimist. Samaaegne manustamine P-gp substraadi dabigatraan eteksilaadiga võib põhjustada dabigatraani plasmakontsentratsiooni tõusu.

In vitro on lurasidoon väljavoolu transporteri BCRP inhibiitor ja ei saa välistada kliiniliselt olulist soolestiku BCRP pärssimist. Samaaegne manustamine BCRP substraatidega võib põhjustada nende substraatide plasmakontsentratsioonide tõusu.

Lurasidooni samaaegne manustamine liitiumiga näitas liitiumi kliiniliselt väheolulist toimet lurasidooni farmakokineetikale, mistõttu lurasidooni annuse kohandamine selle samaaegsel manustamisel liitiumiga ei ole vajalik. Lurasidoon ei mõjuta liitiumi kontsentratsiooni. Kliiniline ravimite koostoime uuring, milles uuriti lurasidooni samaaegse manustamise mõju suukaudseid kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas norgestimaati ja etünnüülöstradioli kasutavatele patsientidele, ei avaldanud lurasidoon kliiniliselt ega statistiliselt olulist toimet rasestumisvastase vahendi farmakokineetikale ega suguhormoone siduva globuliini (SHBG) tasemele veres. Seega võib lurasidooni manustada samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lurasidooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Lurasidooni ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Vastsündinutel, kelle ema raviti raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sealhulgas lurasidooniga), on kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalsete ja/või võõrutussümptomite tekkimise risk, mille raskusaste ja kestus pärast sünnitust võib varieeruda. Vastsündinutel on esinenud agitatsiooni, hüpertooniat, hüpotooniat, treemorit, somnolentsust, respiratoorset distressi või söömishäiret. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Imetamise ajal eritus lurasidoon rottide piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas lurasidoon või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Imetamist Latuda kasutamise ajal võib kaaluda vaid juhul, kui ravi võimalik kasu ületab võimalikku ohtu lapsele.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud mitmeid toimeid fertiilsusele, põhiliselt seoses prolaktiinitaseme tõusuga, mida inimese reproduktiivsuse suhtes oluliseks ei peeta (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lurasidoonil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleks hoiatada, et nad ei käsitseks ohtlikke masinaid, sealhulgas mootorsõidukeid, kuni nad on piisavalt veendunud, et lurasidoon ei mõjuta nende reaktsioonivõimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lurasidooni ohutust on hinnatud annustes 18,5-148 mg skisofreeniaga patsientidel kuni 52 nädalat kestnud kliinilistes uuringutes ja turuletuleku järgselt. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) olid akatiisia ja somnolentsus, mis olid annusest sõltuvad kuni annuseni 111 mg ööpäevas.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on koondandmetel põhinevad kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klasside ja eelistatava termini järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes on tabelis esitatud esinemissageduse kategooriate järgi. Kasutatud on järgmisi termineid ja esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			nasofarüingit		
Vere ja lümfisüsteemi häired				eosinofiilia	leukopeenia**** neutropeenia**** aneemia****
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkus			
Ainevahetus- ja toitumishäired		kehakaalu tõus	isu vähenemine vere glükoositaseme tõus hüponatreemia		
Psühhiaatrilised häired		unetus erutatus ärevus rahutus	hirmuunenäod katatoonia		suitsidaalne käitumine**** paanikahoog**** unehäire****
Närvisüsteemi häired	akatiisia somnia**** *	parkinsonism** pearinglus düstoonia**** düskineesia	letargia düsartria tardiivdüskineesia	maliigne neuroleptiline sündroom	krampid****
Silma kahjustused			nägemise ähmastumine		
Kõrva ja labürindi kahjustused					vertiigo****
Südame häired			tahhükardia		stenokardia**** AV blokaadi esimene aste**** bradükardia****
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon hüpotensioon ortostaatiline hüpotensioon kuumahood vererõhu tõus		
Seedetrakti häired		iiveldus oksendamine düspepsia ülemäärane süljeeritus suukuivus valu ülakõhus ebamugavustunne maos	kõhupuhitus		kõhulahtisus**** düsfagia**** gastrit****

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Maksa ja sapiteede häired			alaniini aminotransferaasi taseme tõus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve sügelus	hüperhidroos	angioödeem	Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		lihaskoe jäikus vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus	liigeste jäikus müalgia kaelavalu seljavalu	rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired		seerumi kreatiini taseme tõus	düsuuria		neerupuudulikkus*** *
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					võõrutussündroom vastündinul (vt 4.6)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			vere prolaktiinitaseme tõus		rinnanäärme suurenemine**** rinnavalu**** galaktorröa**** erektiioonihäired**** amenorröa**** düsmenorröa****
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus	kõnnaku häired		kliinilises arendusprogrammis täheldatud olemasolevast südame-veresoonkonna haigusest tingitud äkksurm****

*Somnolentsus hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: hüpersomnia, hüpersomnolentsus, sedatsioon ja somnolentsus

**Parkinsonism hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: bradükineesia, hammasratta tüüpi rigiidsus, ilastamine, ekstrapüramidaalne häire, hüpokineesia, lihaskoe jäikus, parkinsonism, psühhomotoorse arengu mahajäämus ja treemor

***Düstoonia hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: düstoonia, okulogüüriline kriis, oromandibulaarne düstoonia, keelespasm, kõõrkael ja trism.

****2. ja 3. faasi kontrollitud ja mittekontrollitud uuringutes esinenud kõrvaltoimed; nende juhtude esinemine on siiski liiga harv, et hinnata esinemissagedust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletuleku järgselt on teatatud seoses lurasidoonraviga tekkinud kliiniliselt tõsistest nahareaktsioonidest ja muudest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas mõnel juhul Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Ravimirühma tähtsamad kõrvaltoimed

Ekstrapüramidaalsed sümptomid. Lühiajalistes platseeboga kontrollitud uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomitega seotud kõrvaltoimete, välja arvatud akatiisia ja rahutus, esinemissagedus lurasidooniga ravitud osalejatel 13,5% võrreldes 5,8%-ga platseeboga ravitud osalejatel. Akatiisia esinemissagedus lurasidooniga ravitud osalejatel oli 12,9% võrreldes 3,0%-ga platseeboga ravitud osalejatel.

Düstoonia. Düstoonia (lihaskoe jäikus pingestumine) sümptomeid võib esineda tundlikel isikutel ravi esimestel päevadel. Düstoonia sümptomid on järgmised: kaelalihaste spasm, mis vahel progresseerub kõri pitsitustundeks, neelamisraskused, hingamisraskused ja/või keele väljaulatumine. Kuigi neid sümptomeid võib tekkida ka väikeste annuste puhul, esineb neid sagedamini ja tõsisemal kujul esimese põlvkonna tugevama toimega antipsühhootikumide suuremate

annuste kasutamisel. Ägeda düstoonia tekkimise risk on suurem meestel ja nooremates vanuserühmades.

Venoosne trombemboolia. Antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud venoosse trombemboolia juhtumeid, sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi juhtumeid – sagedus on teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravi

Lurasidoonil spetsiifiline antidoot puudub, mistõttu tuleb alustada toetava raviga ning meditsiiniline järelvalve ja jälgimine peavad jätkuma kuni patsiendi paranemiseni. Koheselt tuleb alustada südame-veresoonkonna jälgimist, sealhulgas pidevat EKG jälgimist võimalike rütmihäirete suhtes. Antiarütmikumide manustamisel lurasidooni ägeda üleannusega patsientidele kaasneb disopüramiidi, prokaiinamiidi ja kinidiini kasutamisega teoreetiline oht QT-intervalli pikenemiseks. Sarnaselt võivad bretüüliumi alfa-blokeerivad toimed lisanduda lurasidooni omadele, põhjustades problemaatilist hüpotensiooni.

Hüpotensiooni ja vereringe kollapsit tuleb ravida sobivate meetoditega. Adrenaliini ja dopamiini ega muid beeta-agonistliku toimega sümpatomimeetikume ei tohi kasutada, sest beetastimulatsioon võib lurasidooni poolt esilekutsutud alfablokaadi korral hüpotensiooni süvendada. Raskete ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleb manustada antikolinergilisi ravimeid.

Tuleb kaaluda maoloputuse tegemist (pärast intubatsiooni, kui patsient on teadvusetu) ja aktiivsöe manustamist koos lahtistiga.

Üleannustamise järgne võimalik nüristumine, krambihood või pea ja kaela düstooniline reaktsioon võivad tekitada oksendamise esilekutsumisel aspiratsiooniohu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, antipsühhootilised ained. ATC-kood: N05AE05

Toimemehhanism

Lurasidoon on dopamiini ja monoamiini toimete selektiivne blokaator. Lurasidoon seondub tugevalt dopaminergiliste D2- ja serotonergiliste 5-HT_{2A}- ja 5-HT₇-retseptoritega suure seondumisafiinsusega, vastavalt 0,994; 0,47 ja 0,495 nM. Lurasidoon blokeerib ka α _{2c}-adrenergilisi retseptoreid ja α _{2a}-adrenergilisi retseptoreid seondumise afiinsusega vastavalt 10,8 ja 40,7 nM. Lurasidoon väljendab ka osalist agonismi 5HT-1A retseptori suhtes seondumise afiinsusega 6,38 nM. Lurasidoon ei seonu histamiinergiliste ega muskariini retseptoritega.

Lurasidooni vähemtähtsa aktiivse metaboliidi ID-14283 toimemehhanism sarnaneb lurasidooni omale.

Lurasidooni annuste 9 kuni 74 mg (10-80 mg lurasidoonvesinikkloriidi) manustamisel tervetele uuringualustele vähenes positronemissioontomograafia tulemuste kohaselt annusest sõltuvalt D2/D3 retseptori ligandi 11C-raklopridi seondumine *nucleus caudatus*'es, *putamen*'is ja *striatum ventrale*'s.

Farmakodünaamilised toimed

Peamises kliinilise efektiivsuse uuringus kasutati lurasidooni annustes 37-148 mg (vastab 40-160 mg lurasidoonvesinikkloriidile).

Kliiniline efektiivsus

Lurasidooni efektiivsust skisofreenia ravis näidati viies mitmekeskuselises platseeboga kontrollitud topeltpimedas 6-nädalases uuringus, milles osalejad vastasid Vaimsete häirete diagnostilise ja statistilise käsiraamatu neljanda versiooni (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV)*) skisofreenia kriteeriumitele. Lurasidooni annused, mis erinesid üle viie uuringu, olid vahemikus 37 kuni 148 mg lurasidooni (vastab 40-152 mg lurasidoonvesinikkloriidile) üks kord ööpäevas. Lühiajalistes uuringutes oli efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale* - valideeritud mitmepunktiline skaala, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, hajevil mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks) üldskooride keskmine muutus 6. nädalal ravieelse tasemega võrreldes. Lurasidoon oli 3. faasi uuringutes platseeboga võrreldes efektiivsem (vt tabel 2). Lurasidoon näitas platseebost oluliselt erinevat toimet juba 4. ravipäeval. Peale selle oli lurasidoon platseebost parem eelnevalt määratletud teisese tulemusnäitaja, CGI-S skaala (*Clinical Global Impression - Severity Scale* – haiguse raskusastme kliiniline üldmulje) põhjal. Efektiivsust kinnitati ka ravivastuse teisese analüüsiga (määratletud kui PANSS üldskoori $\geq 30\%$ vähenemine ravieelse tasemega võrreldes).

Tabel 2

Skisofreenia uuringud: skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (PANSS) üldskoori muutus 6. nädalal ravieelse tasemega võrreldes (MMRM analüüs) uuringutes D1050229, D1050231 ja D1050233: ravikavatsuslik analüüsikogum

Uuringu statistilised andmed	Platseebo	Lurasidooni annus (b) (c)				Aktiivne kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Uuring D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Ravieelne keskmine (standardhälve, SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Vähimruutude keskmine muutus (standardviga, SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-väärtus	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Uuring D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Ravieelne keskmine (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Vähimruutude keskmine muutus (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-väärtus	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Uuring D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Ravieelne keskmine (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Vähimruutude keskmine muutus (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SD)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-väärtus	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olansapiin 15 mg uuringus D1050231, toimeainet prolongeeritult vabastav (XR) kvetiapiin 600 mg uuringus D1050233. N on uuringu osalejate arv mudeli hinnangus.

(b) Lurasidooni vs platseebo p-väärtusi kohandati mitmese võrdluse suhtes. Olansapiini ja kvetiapiini XR vs platseebo p-väärtusi ei kohandatud.

(c) Lurasidooni annustele 37, 74, 111 ja 148 mg vastavad lurasidoonvesinikkloriidi kogused on 40, 80, 120 ja 160 mg.

Lühiajalistes uuringutes ei ilmnenud ühetaolist annuse ja toime vahelist seost.

Lurasidooni pikaajalise säilitusravi (37 kuni 148 mg lurasidooni üks kord ööpäevas (vastab 40-160 mg lurasidoonvesinikkloriidile)) efektiivsust tõestati 12-kuulises mittehaldvuse uuringus toimeainet prolongeeritult vabastava (XR) kvetiapiiniga (200 kuni 800 mg üks kord ööpäevas). Lurasidoon ei olnud skisofreenia relapsini kulunud aja poolest vähem efektiivne võrreldes kvetiapiin XR-ga. Lurasidooni kasutamisel suurenesid 12. kuuks ravielse tasemega võrreldes veidi kehakaal ja kehamassi indeks (keskmine (standardhälve): vastavalt 0,73 (3,36) kg ja 0,28 (1,17) kg/m² võrreldes kvetiapiin XR-iga (vastavalt 1,23 (4,56) kg ja 0,45 (1,63) kg/m²). Lurasidoon mõjutas üldiselt väga vähe kehakaalu ja muid ainevahetuse parameetreid, sealhulgas üldkolesterooli, triglütseriidide taset ja glükoositasemeid.

Pikaajalises ohutusuurings raviti kliiniliselt stabiilseid patsiente lurasidooniga annustes 37 – 111 mg (vastab 40 – 120 mg lurasidoonvesinikkloriidile) või risperidooniga annustes 2 – 6 mg. Selles kliinilises uuringus oli 12-kuulise perioodi jooksul relapsi määr lurasidooni puhul 20% ja risperidooni puhul 16%. See erinevus lähenes statistiliselt olulisele muutusele, kuid ei küündinud.

Toime püsivuse hindamiseks kavandatud pikaajalises uuringus oli lurasidoon sümptomite kontrollimisel ja skisofreenia relapsi edasilükkamisel parema toimega kui platseebo. Pärast lurasidooniga ägeda episoodi ravi ja seisundi stabiliseerimist vähemalt 12 nädala jooksul randomiseeriti patsiendid topeltpimedal viisil jätkama ravi kas lurasidooni või platseeboga kuni skisofreenia sümptomite taastekkimiseni. Andmete esmasel analüüsil, milles relapsita ravi katkestanud patsiendid eemaldati analüüsi andmetest ravi katkestamise hetkel, kulus lurasidooni saanud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes relapsi tekkeks oluliselt pikem aeg (p=0,039). Kaplan-Meier'i kõvera järgi hinnatud relapsi tõenäosus 28. ravinädalal oli 42,2% lurasidooni ja 51,2% platseebo korral. Tõenäosus ravi katkestamiseks kõigil võimalikel põhjustel 28. ravinädalal oli 58,2% lurasidooni ja 69,9% platseebo korral (p=0,072).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada lurasidooniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta skisofreenia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lurasidoon saavutab maksimaalsed seerumikontsentratsioonid ligikaudu 1–3 tunniga.

Toidu mõju uuringus suurenesid lurasidooni keskmine C_{max} ja AUC koos toiduga manustamisel vastavalt ligikaudu 2–3 korda ja 1,5–2 korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Pärast 37 mg lurasidooni (vastab 40 mg lurasidoonvesinikkloriidile) manustamist oli keskmine ligikaudne jaotusruumala 6000 l. Lurasidoon seondub ulatuslikult (~99%) seerumi valkudega.

Biotransformatsioon

Lurasidoon metaboliseerub põhiliselt CYP3A4 kaudu. Tähtsaimad biotransformatsiooni teed on oksüdatiivne N-dealküülimine, norbornaanringi hüdroksüülimine ja S-oksüdatsioon.

Lurasidoon metaboliseerub kaheks aktiivseks metaboliidiks (ID-14283 ja ID-14326) ja kaheks mitteaktiivseks metaboliidiks (ID-20219 ja ID-20220). Lurasidoon ja selle metaboliidid ID-14283, ID-14326, ID-20219 ja ID-20220 moodustavad vastavalt ligikaudu 11,4; 4,1; 0,4; 24 ja 11% seerumi radioaktiivsusest.

CYP3A4 on peamine aktiivse metaboliidi ID-14283 metaboliseerimise eest vastutav ensüüm. Nii lurasidoon kui ka tema aktiivne metaboliit aitavad kaasa farmakodünaamilise toime tekkele dopamiinergiliste ja serotoniinergiliste retseptorite vahendusel.

In vitro uuringute kohaselt ei ole lurasidoon ensüümide CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP2E1 substraat.

In vitro uuringutes ei näidanud lurasidoon otsest ega nõrka pärssivat toimet (otsest ega ajast sõltuvat) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) tsütokroom P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 ensüümidele. Nendest andmetest lähtuvalt lurasidoon eeldatavalt ei mõjuta CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1 substraadiks olevate ravimite farmakokineetikat. CYP3A4 substraadiks olevate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite kasutamisel vt. lõik 4.5.

Lurasidoon on *in vitro* väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat. Lurasidooni ei transpordita aktiivselt OATP1B1 ega OATP1B3 transporterite kaudu.

In vitro on lurasidoon P-gp, BCRP ja OCT1 inhibiitor (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringute andmetele tuginedes ei ole lurasidoonil eeldatavalt kliiniliselt olulist inhibeerivat toimet OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ega BSEP transporteritele.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast lurasidooni manustamist oli 20–40 tundi. Pärast radiomärgistusega annuse suukaudset manustamist väljus ligikaudu 67% annusest väljaheitega ja 19% uriiniga. Uriinis sisaldusid põhiliselt erinevad metaboliidid ning lähteühendi renaalne eritumine oli minimaalne.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lurasidooni farmakokineetika on annusega proportsionaalne ööpäeva koguanuse vahemikus 18,5 mg kuni 148 mg (vastab 20 kuni 160 mg lurasidoonvesinikkloriidile). Lurasidooni püsikontsentratsioonid saavutatakse 7 päeva möödumisel ravi alustamisest lurasidooniga.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Tervete uuringus osalejate kohta vanuses ≥ 65 aastat on kogutud piiratud andmeid. Kogutud andmete põhjal saavutati < 65 aasta vanuste uuringus osalejatega sarnased seerumikontsentratsioonid. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega eakatel patsientidel seerumikontsentratsioon eeldatavalt suureneb.

Maksakahjustus

Lurasidooni seerumikontsentratsioonid on suurenenud tervetel uuringus osalejatel, kellel on Child-Pugh A-, B- ja C-klassi maksakahjustus, vastavalt 1,5-; 1,7- ja 3-kordselt.

Neerukahjustus

Lurasidooni seerumikontsentratsioonid on suurenenud tervetel uuringus osalejatel, kellel on kerge, mõõdukas ja raske neerukahjustus, vastavalt 1,5-; 1,9- ja 2,0-kordselt. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) uuringus osalejaid ei ole uuritud.

Sugu

Skisofreeniaga patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud lurasidooni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi soolisi erinevusi.

Rass

Skisofreeniaga patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud lurasidooni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi rassist tulenevaid erinevusi. Asiaatidest uuringus osalejatel täheldati 1,5-kordselt tõusnud lurasidooni seerumikontsentratsiooni võrreldes europiidest rassist uuringus osalejatega.

Suitsetamine

Inimese maksaensüümidel läbiviidud *in vitro* uuringute põhjal ei ole lurasidoon CYP1A2 substraat; seega ei tohiks suitsetamine lurasidooni farmakokineetikat mõjutada.

Lapsed

Lurasidooni farmakokineetikat pediatrilistel patsientidel uuriti 49-l lapsel vanuses 6-12 eluaastat ja 56-l noorukil vanuses 13-17 eluaastat. Lurasidooni manustati 7 päeva vältel lurasidoonvesinikkloriidina ööpäevastes annustes 20, 40, 80 või 120 mg (6-17 aastastele) või 160 mg (ainult 10-17 aastastele). Plasmakontsentratsiooni ja vanuse või kehamassi vahel ei olnud selget korrelatsiooni. Lurasidooni farmakokineetika pediatrilistel patsientidel vanuses 6-17 eluaastat on üldiselt võrreldav täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mitte-kliinilised uuringud ei ole näidanud erilist ohtu inimesele. Lurasidooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide, koerte ja ahvidega olid olulised leiud seerumi prolaktiinitaseme tõusust tulenevad tsentraalselt vahendatud endokriinsed muutused. Emaste rottide pikaajalistes korduvtoksilisuse uuringutes seostati seerumi kõrgeid prolaktiinitasemeid toimetega luudele, neerupealistele ja reproduktiivsetele kudedele. Koerte pikaajalises korduvtoksilisuse uuringus seostati seerumi kõrgeid prolaktiinitasemeid toimetega isas- ja emasloomade reproduktiivsetele kudedele.

Rottidel ei mõjutanud lurasidoon isas- ja emasloomade reproduktsiooni suukaudsetes annustes vastavalt 150 ja 0,1 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi ega loote varast arengut suukaudses annuses 15 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi.

Emaste rottide fertiilsuse uuringus põhjustas annuse ≥ 1.5 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi kasutamine innatsükli pikenedamist ja paaritumise hilinemist ning annus 150 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi paaritumis- ja fertiilsusindeksite ning kollaskehade, implantatsioonide ja elusloodete arvu vähenemist. Need toimed tulenesid lurasidoonravile järgnenud hüperprolaktineemiast, mis mõjutas nii innatsükli ja paaritumiskäitumist kui ka kollaskehade püsimist rottide emasloomadel, mille tagajärjel vähenes implantatsioonide ja elusloodete arv. Neid prolaktiiniga seotud toimeid ei loeta inimese reproduktiivsuse suhtes olulisteks.

Ühekordne annus 10 mg/kg lurasidoonvesinikkloriidi tiinetele rottidele põhjustas loodete ekspositsiooni. Annusevahemiku leidmise uuringus tiinete rottidega põhjustas 150 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi loote kasvu aeglustumist ilma teratogeensuse nähtudeta. Lurasidoon ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeenne kontsentratsioonil, mis sarnanes maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele (148 mg lurasidooni, mis vastab 160 mg lurasidoonvesinikkloriidile) või oli sellest väiksem.

Imetamise ajal eritus lurasidoon rottide piima.

Lurasidoon ei olnud analüüside kogumis genotoksiline. Hiirte ja rottide kartsinogeensuse uuringus täheldati piimanäärmete ja/või hüpofüüsi kasvujaid, mis tõenäoliselt tulenevad vere prolaktiinitaseme tõusust. Neid leide esineb sageli närilistel, keda ravitakse antipsühhootikumidega, millel on dopamiin D2 blokeeriv toime, ning neid loetakse närilistele spetsiifilisteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tuum

mannitool (E421)
tärkis, eelželatiniseeritud
naatriumkroskarmelloos (E468)
hüpromelloos 2910 (E464)
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

hüpromelloos 2910 (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool 8000
karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 x 1; 28 x 1; 30 x 1; 56 x 1; 60 x 1; 90 x 1 või 98 x 1 tabletti perforatsioonidega üksikannusteks jaotatavates alumiinium-/alumiiniumblistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/913/001-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21/03/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 37 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 37,2 mg lurasidoonile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Latuda 37 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged või valkjad 8 mm läbimõõduga ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükk 'LB'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Latuda on näidustatud skisofreenia raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lurasidooni soovitatav algannus on 37 mg üks kord ööpäevas. Algannuse tiitrimine ei ole vajalik. Ravim on efektiivne annusevahemikus 37 kuni 148 mg üks kord ööpäevas. Annust võib tõsta arsti hinnangu ja täheldatud kliinilise ravivastuse põhjal. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 148 mg.

Ravi katkestamisel kauemaks kui 3 päevaks tuleb patsientidel, kelle raviannused on üle 111 mg üks kord ööpäevas, ravi jätkamisel alustada uuesti annusega 111 mg üks kord ööpäevas ja seejärel annust neile optimaalse annuseni suurendada. Kõigi teiste annuste korral võib ravi jätkata eelnevalt kasutatud annuses ilma üles-tiitrimiseta.

Eakad

Annustamissoovitused normaalse neerufunktsiooniga ($CrCl \geq 80$ ml/min) eakatele on samad kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel. Kuna aga eakamatel patsientidel võib olla neerufunktsioon halvenenud, võib osutada vajalikuks annust kohandada olenevalt nende neerufunktsiooni seisundist (vt allpool "Neerukahjustus").

Andmed lurasidooni suuremate annuste kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Andmed Latuda 148 mg tablettide kasutamise kohta eakatel patsientidel puuduvad. 65-aastaste ja vanemate patsientide ravimisel Latuda suuremate annustega tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustuse korral ei ole lurasidooni annuse kohandamine vajalik. Soovitatav algannus mõõduka (kreatiniini kliirens (CrCl) ≥ 30 ja < 50 ml/min), raske neerukahjustusega (CrCl > 15 ja < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele (CrCl < 15 ml/min) on 18,5 mg ja maksimaalne annus ei tohi ületada 74 mg üks kord ööpäevas. Latudat ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, välja arvatud, kui selle võimalik kasu ületab potentsiaalseid riske. Kasutamisel lõppstaadiumis neeruhaiguse korral on soovitatav patsiendi kliiniline jälgimine.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustuse korral ei ole lurasidooni annuse kohandamine vajalik. Annuse kohandamine on soovitatav mõõduka (Child Pugh B-klass) ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child Pugh C-klass) patsientidel. Soovitatav algannus on 18,5 mg. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel 74 mg ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel 37 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed

Lurasidooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses vähem kui 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Annuse kohandamine koostoimete tõttu

Kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega on soovitatav algannus 18,5 mg ja lurasidooni maksimaalne annus ei tohi ületada 74 mg üks kord ööpäevas. Kasutamisel koos kergete ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega võib osutuda vajalikuks lurasidooni annust kohandada (vt lõik 4.5). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijate kohta vt lõik 4.3.

Antipsühhootikumide vahetamine

Antipsühhootikumide farmakodünaamilise ja farmakokineetilise profiili erinevuste tõttu peab üleminek teisele antipsühhootikumile toimuma arsti järelevalve all, kui seda peetakse meditsiiniliselt vajalikuks.

Manustamisviis

Latuda õhukese polümeerikattega tabletid on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks üks kord ööpäevas koos toiduga.

Ilma toiduta võtmisel on lurasidooni plasmakontsentratsioon eeldatavalt oluliselt madalam kui koos toiduga võtmisel (vt lõik 5.2).

Latuda tabletid tuleb tervelt alla neelata, et mitte tunda nende kibedat maitset. Latuda tablette tuleb võtta iga päev samal ajal, et võtmine paremini meeles püsiks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Manustamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt bokepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonool, ketokonool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonool, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonool) ja tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Antipsühhootikumravi ajal võib patsiendi kliinilise seisundi paranemine võtta aega mitmest päevast mõne nädalani. Patsiente tuleb sel perioodil hoolikalt jälgida.

Suitsidaalsus

Suitsidaalse käitumise esinemine on psüühilistele haigustele omane ja mõnel juhul on seda esinenud varakult pärast antipsühhootikumravi alustamist või vahetamist. Antipsühhootikumravi ajal on vajalik kõrge riskiga patsientide hoolikas jälgimine.

Parkinsoni tõbi

Antipsühhootiliste ravimite määramisel Parkinsoni tõvega patsientidele võivad need Parkinsoni tõve sümptomeid süvendada. Seetõttu peab arst kaaluma Latuda määramisel Parkinsoni tõvega patsientidele ravi kasu ja riski suhet.

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Dopamiini retseptori antagonistide omadustega ravimeid on seostatud ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete tekkimisega, sealhulgas jäikus, treemorid, maskitaoline nägu, düstooniad, süljevoolus, ettekallutatud kehahoid ja ebanormaalne kõnnak. Platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes suurenes täiskasvanud skisofreeniapatsientidel võrreldes platseeboga ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast ravi lurasidooniga.

Tardiivdüskineesia

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimeid on seostatud tardiivdüskineesia põhjustamisega, millele on iseloomulikud valdavalt keele ja/või näo rütmilised tahtmatud liigutused. Tardiivse düskineesia nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooni kasutamise lõpetamist.

Südame-veresoonkonna häired / QT-intervalli pikenemine

Lurasidooni määramisel teadaoleva südame-veresoonkonna haigusega või perekonnas esineva QT-intervalli pikenemisega, hüpokaleemiaga ja samaaegselt teisi eeldatavalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid kasutavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Krambid

Lurasidooni kasutamisel peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud krampe või muid seisundeid, mis võivad krambiläve alandada.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooni kasutamisel on esinenud maliigset neuroleptilist sündroomi, millele on iseloomulik hüpertermia, lihasjäikus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus, teadvuseseisundi häired ja seerumi kreatiinfosfokinaasi taseme tõus. Täiendavad haigusnähtud võivad olla müoglobiinuuria (rabdomyolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Sel juhul tuleb ravi kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooniga, katkestada.

Eakad dementsusega patsiendid

Lurasidooni kasutamist eakatel dementsusega patsientidel ei ole uuritud.

Üldine suremus

17 kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsis oli muude atüüpiliste antipsühhootikumidega, sh risperidooni, aripiprasooli, olansapiini ja kvetiapiiniga ravitavatel eakatel dementsusega patsientidel suremuse risk suurenenud võrreldes platseeboga.

Aju veresoonkonna häire

Dementsete populatsioonis läbiviidud randomiseeritud platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati teatavate atüüpiliste antipsühhootikumide, sealhulgas risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel aju veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete riski ligikaudu 3-kordset suurenemist. Selle suurenenud riski tekkemehhanism ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada ka muude antipsühhootikumide ega muude patsiendipopulatsioonide puhul. Lurasidooni kasutamisel peab olema ettevaatlik eakate dementsusega patsientide puhul, kellel on insuldi riskitegureid.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud venoosse trombemboolia juhtumeid. Antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel on sageli venoosse trombemboolia omandatud riskitegureid, mistõttu enne ravi alustamist lurasidooniga ja ravi ajal tuleb kõik võimalikud venoosse trombemboolia riskitegurid välja selgitada ja kasutusele võtta ennetavad meetmed.

Hüperprolaktineemia

Lurasidoon tõstab prolaktiini taset dopamiini D2-retseptorite antagonismi tõttu.

Kehakaalu tõus

Atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud kehakaalu tõusu. Soovitav on kehakaalu kliiniliselt jälgida.

Hüperglükeemia

Lurasidooni kliinilistes uuringutes on harvadel juhtudel esinenud glükoosi ainevahetusega seotud kõrvaltoimeid, nt vere glükoositaseme tõusu. Suhkurtõvega ja suhkurtõve tekkimise riskiteguritega patsiente on soovitatav vastavalt kliiniliselt jälgida.

Ortostaatiline hüpotensioon/sünkoop

Lurasidoon võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni, tõenäoliselt selle α 1-adrenergilise retseptori antagonismi tõttu. Hüpotensioonist ohustatud patsientidel tuleb kaaluda ortostaatiliste elutähtsate näitajate jälgimist.

Neerukahjustus

Mõõduka ja raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav annust kohandada. Kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud, mistõttu lurasidooni ei tohi lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kasutada, välja arvatud, kui selle potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske. Kasutamisel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh B ja C klass) patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidega on soovitatav olla ettevaatlik.

Koostoimed greipfruudi mahlaga

Lurasidoonravi ajal tuleks vältida greipfruudi mahla tarbimist (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Arvestades, et lurasidoon toimib peamiselt kesknärvisüsteemile, tuleb olla ettevaatlik lurasidooni kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemi toimivate ravimite ja alkoholiga.

Ettevaatlik tuleb olla lurasidooni määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariaravimid (nt meflokiin).

Farmakokineetilised koostoimed

Lurasidooni samaaegset manustamist greibimahlaga ei ole hinnatud. Greibimahl inhibeerib CYP 3A4 ja võib suurendada lurasidooni seerumikontsentratsiooni. Ravi ajal lurasidooniga tuleb greibimahla vältida.

Muude ravimite võimalik toime lurasidoonile

Nii lurasidoon ja tema aktiivne metaboliit ID-14283 aitavad kaasa farmakodünaamilise toime tekkele dopamiinergiliste ja serotoniinergiliste retseptorite vahendusel. Lurasidoon ja tema aktiivne metaboliit ID-14283 metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 kaudu.

CYP3A4 inhibiitorid

Lurasidooni manustamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt bokepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonool, ketokonool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonool, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonool) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lurasidooni samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonooliga suurenes lurasidooni ja tema aktiivse metaboliidi ID-14283 kontsentratsioon vastavalt 9- ja 6-kordselt.

Lurasidooni samaaegne manustamine ravimitega, mis on CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid (nt diltiaseem, erütromütsiin, flukonool, verapamiil), võib suurendada lurasidooni plasmakontsentratsiooni. Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid võivad hinnanguliselt tõsta CYP3A4 substraatide kontsentratsiooni 2- kuni 5-kordselt.

Lurasidooni koosmanustamisel diltiaseemiga (aeglaselt toimeainet vabastavas ravimvormis), mis on mõõdukas CYP3A4 inhibiitor, tõstis lurasidooni ja ID-14283 kontsentratsioone vastavalt 2,2 ja 2,4 orda (vt lõik 4.2). Diltiaseemi kiiresti toimeainet vabastava ravimvormi kasutamisel võib lurasidooni kontsentratsiooni tõus olla suurem.

CYP3A4 indutseerijad

Lurasidoon on vastunäidustatud koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)) (vt lõik 4.3).

Lurasidooni samaaegne manustamine tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga langetas lurasidooni kontsentratsiooni 6-kordselt.

Lurasidooni samaaegne manustamine kergete (nt armodafiniil, amprenaviir, aprepitant, prednisoon, rufinamiid) või mõõdukate (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin) CYP3A4 indutseerijatega vähendab eeldatavalt < 2-kordselt lurasidooni plasmakontsentratsiooni samaaegse manustamise ajal ja kuni 2 nädala jooksul pärast kergete või mõõdukate CYP3A4 indutseerijate kasutamise lõpetamist.

Lurasidooni samaaegsel kasutamisel kergete või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb lurasidooni toimet hoolikalt jälgida ja vajalik võib olla annuse kohandamine.

Transporterid

In vitro on lurasidoon P-gp ja BCRP substraat ja selle tähendus *in vivo* on ebaselge. Lurasidooni samaaegsel kasutamisel P-gp ja BCRP inhibiitoritega võib tõsta lurasidooni plasmakontsentratsiooni.

Lurasidooni võimalik toime muudele ravimitele

Lurasidooni samaaegsel manustamisel midasolaamiga, mis on tundlik CYP3A4 substraat, suurenes midasolaami plasmakontsentratsioon < 1,5-kordselt. Lurasidooni samaaegsel manustamisel CYP3A4 substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil või tungaltera alkaloidid [ergotamiin, dihidroergotamiin]) on soovitatav patsienti jälgida.

Lurasidooni samaaegne manustamine digoksiiniga (P-gp substraat) ei suurendanud digoksiini plasmakontsentratsiooni ja suurendas vaid veidi C_{max} -i (1,3-kordselt), mistõttu lurasidooni samaaegne manustamine digoksiini-ga on lubatud. *In vitro* on lurasidoon väljavoolu transporteri P-gp inhibiitor ja ei saa välistada kliiniliselt olulist soolestiku P-gp pärssimist. Samaaegne manustamine P-gp substraadi dabigatraan eteksilaadiga võib põhjustada dabigatraani plasmakontsentratsiooni tõusu.

In vitro on lurasidoon väljavoolu transporteri BCRP inhibiitor ja ei saa välistada kliiniliselt olulist soolestiku BCRP pärssimist. Samaaegne manustamine BCRP substraatidega võib põhjustada nende substraatide plasmakontsentratsioonide tõusu.

Lurasidooni samaaegne manustamine liitumiga näitas liitumi kliiniliselt väheolulist toimet lurasidooni farmakokineetikale, mistõttu lurasidooni annuse kohandamine selle samaaegsel manustamisel liitumiga ei ole vajalik. Lurasidoon ei mõjuta liitumi kontsentratsioone. Kliiniline ravimite koostoime uuring, milles uuriti lurasidooni samaaegse manustamise mõju suukaudseid kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas norgestimaati ja etüüülöstradioli kasutavatele patsientidele, ei avaldanud lurasidoon kliiniliselt ega statistiliselt olulist toimet rasestumisvastase vahendi farmakokineetikale ega suguhormoone siduva globuliini (SHBG) tasemele veres. Seega võib lurasidooni manustada samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lurasidooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Lurasidooni ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Vastsündinutel, kelle ema raviti raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sealhulgas lurasidooniga), on kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalsete ja/või võõrutussümptomite tekkimise risk, mille raskusaste ja kestus pärast sünnitust võib varieeruda. Vastsündinutel on esinenud agitatsiooni, hüpertooniat, hüpotooniat, treemorit, somnolentsust, respiratoorset distressi või söömishäiret. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Imetamise ajal eritus lurasidoon rottide piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas lurasidoon või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Imetamist Latuda kasutamise ajal võib kaaluda vaid juhul, kui ravi võimalik kasu ületab võimalikku ohtu lapsele.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud mitmeid toimeid fertiilsusele, põhiliselt seoses prolaktiinitaseme tõusuga, mida inimese reproduktiivsuse suhtes oluliseks ei peeta (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lurasidoonil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleks hoiatada, et nad ei käsitseks ohtlikke masinaid, sealhulgas mootorsõidukeid, kuni nad on piisavalt veendunud, et lurasidoon ei mõjuta nende reaktsioonivõimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lurasidooni ohutust on hinnatud annustes 18,5-148 mg skisofreeniaga patsientidel kuni 52 nädalat kestnud kliinilistes uuringutes ja turuletuleku järgselt. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) olid akatiisia ja somnolentsus, mis olid annusest sõltuvad kuni annuseni 111 mg ööpäevas.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on koondandmetel põhinevad kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klasside ja eelistatava termini järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes on tabelis esitatud esinemissageduse kategooriate järgi. Kasutatud on järgmisi termineid ja esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			nasofarüngiit		
Vere ja lümfisüsteemi häired				eosinofiilia	leukopeenia**** neutropeenia**** aneemia****
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkus			
Ainevahetus- ja toitumishäired		kehakaalu tõus	isu vähenemine vere glükoositaseme tõus hüponatreemia		
Psühhiaatrilised häired		unetus erutatus ärevus rahitus	hirmuunenäod katatoonia		suitsidaalne käitumine**** paanikahoog**** unehäire****
Närvisüsteemi häired	akatiisia somniaalsus *	parkinsonism** pearinglus düstoonia*** düskineesia	letargia düsartria tardiivdüskineesia	maliigne neuroleptiline sündroom	krampid****
Silma kahjustused			nägemise ähmastumine		
Kõrva ja labürindi kahjustused					vertiigo****
Südame häired			tahhükardia		stenokardia**** AV blokaadi esimene aste**** bradükardia****
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon hüpotensioon ortostaatiline hüpotensioon kuumahood vererõhu tõus		
Seedetrakti häired		iiveldus oksendamine düspepsia ülemäärane süljeeritus suukuivus valu ülakõhus ebamugavustunne maos	kõhupuhitus		kõhulahtisus**** düsfagia**** gastrit****

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Maksa ja sapiteede häired			alaniini aminotransferaasi taseme tõus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve sügelus	hüperhidroos	angioödeem	Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		lihaskoe jäikus vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus	liigeste jäikus müalgia kaelavalu seljavalu	rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired		seerumi kreatiini taseme tõus	düsuuria		neerupuudulikkus*** *
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					võõrutussündroom vastündinul (vt 4.6)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			vere prolaktiinitaseme tõus		rinnanäärme suurenemine**** rinnavalu**** galaktorröa**** erektiivihäired**** amenorröa**** düsmenorröa****
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus	kõnnaku häired		kliinilises arendusprogrammis täheldatud olemasolevast südame-veresoonkonna haigusest tingitud äkksurm****

*Somnolentsus hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: hüpersomnia, hüpersomnolentsus, sedatsioon ja somnolentsus

**Parkinsonism hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: bradükineesia, hammasratta tüüpi rigiidsus, ilastamine, ekstrapüramidaalne häire, hüpokineesia, lihaskoe jäikus, parkinsonism, psühhomotoorse arengu mahajäämus ja treemor

***Düstoonia hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: düstoonia, okulogüüriline kriis, oromandibulaarne düstoonia, keelespasm, kõõrkael ja trism.

****2. ja 3. faasi kontrollitud ja mittekontrollitud uuringutes esinenud kõrvaltoimed; nende juhtude esinemine on siiski liiga harv, et hinnata esinemissagedust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletuleku järgselt on teatatud seoses lurasidoonraviga tekkinud kliiniliselt tõsistest nahareaktsioonidest ja muudest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas mõnel juhul Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Ravimirühma tähtsamad kõrvaltoimed

Ekstrapüramidaalsed sümptomid. Lühiajalistes platseeboga kontrollitud uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomitega seotud kõrvaltoimete, välja arvatud akatiisia ja rahutus, esinemissagedus lurasidooniga ravitud osalejatel 13,5% võrreldes 5,8%-ga platseeboga ravitud osalejatel. Akatiisia esinemissagedus lurasidooniga ravitud osalejatel oli 12,9% võrreldes 3,0%-ga platseeboga ravitud osalejatel.

Düstoonia. Düstoonia (lihaskoe jäikus pingestumine) sümptomeid võib esineda tundlikel isikutel ravi esimestel päevadel. Düstoonia sümptomid on järgmised: kaelalihaste spasm, mis vahel progresseerub kõri pitsitustundeks, neelamisraskused, hingamisraskused ja/või keele väljaulatumine. Kuigi neid sümptomeid võib tekkida ka väikeste annuste puhul, esineb neid sagedamini ja tõsisemal kujul esimese põlvkonna tugevama toimega antipsühhootikumide suuremate

annuste kasutamisel. Ägeda düstoonia tekkimise risk on suurem meestel ja nooremates vanuserühmades.

Venoosne trombemboolia. Antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud venoosse trombemboolia juhtumeid, sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi juhtumeid – sagedus on teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravi

Lurasidoonil spetsiifiline antidoot puudub, mistõttu tuleb alustada toetava raviga ning meditsiiniline järelvalve ja jälgimine peavad jätkuma kuni patsiendi paranemiseni. Koheselt tuleb alustada südame-veresoonkonna jälgimist, sealhulgas pidevat EKG jälgimist võimalike rütmihäirete suhtes. Antiarütmikumide manustamisel lurasidooni ägeda üleannusega patsientidele kaasneb disopüramiidi, prokaiinamiidi ja kinidiini kasutamisega teoreetiline oht QT-intervalli pikenemiseks. Sarnaselt võivad bretüüliumi alfa-blokeerivad toimed lisanduda lurasidooni omadele, põhjustades problemaatilist hüpotensiooni.

Hüpotensiooni ja vereringe kollapsit tuleb ravida sobivate meetoditega. Adrenaliini ja dopamiini ega muid beeta-agonistliku toimega sümpatomimeetikume ei tohi kasutada, sest beetastimulatsioon võib lurasidooni poolt esilekutsutud alfablokaadi korral hüpotensiooni süvendada. Raskete ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleb manustada antikolinergilisi ravimeid.

Tuleb kaaluda maoloputuse tegemist (pärast intubatsiooni, kui patsient on teadvusetu) ja aktiivsöö manustamist koos lahtistiga.

Üleannustamise järgne võimalik nüristumine, krambihoodd või pea ja kaela düstooniline reaktsioon võivad tekitada oksendamise esilekutsumisel aspiratsiooniohu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, antipsühhootilised ained. ATC-kood: N05AE05

Toimemehhanism

Lurasidoon on dopamiini ja monoamiini toimete selektiivne blokaator. Lurasidoon seondub tugevalt dopaminergiliste D2- ja serotonergiliste 5-HT_{2A}- ja 5-HT₇-retseptoritega suure seondumisafiinsusega, vastavalt 0,994; 0,47 ja 0,495 nM. Lurasidoon blokeerib ka α _{2c}-adrenergilisi retseptoreid ja α _{2a}-adrenergilisi retseptoreid seondumise afiinsusega vastavalt 10,8 ja 40,7 nM. Lurasidoon väljendab ka osalist agonismi 5HT-1A retseptori suhtes seondumise afiinsusega 6,38 nM. Lurasidoon ei seonu histamiinergiliste ega muskariini retseptoritega.

Lurasidooni vähemtähtsa aktiivse metaboliidi ID-14283 toimemehhanism sarnaneb lurasidooni omale.

Lurasidooni annuste 9 kuni 74 mg (10-80 mg lurasidoonvesinikkloriidi) manustamisel tervetele uuringualustele vähenes positronemissioontomograafia tulemuste kohaselt annusest sõltuvalt D2/D3 retseptori ligandi 11C-raklopridi seondumine *nucleus caudatus*'es, *putamen*'is ja *striatum ventrale*'s.

Farmakodünaamilised toimed

Peamises kliinilise efektiivsuse uuringus kasutati lurasidooni annustes 37-148 mg (vastab 40-160 mg lurasidoonvesinikkloriidile).

Kliiniline efektiivsus

Lurasidooni efektiivsust skisofreenia ravis näidati viies mitmekeskuselises platseeboga kontrollitud topeltpimedas 6-nädalases uuringus, milles osalejad vastasid Vaimsete häirete diagnostilise ja statistilise käsiraamatu neljanda versiooni (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV)*) skisofreenia kriteeriumitele. Lurasidooni annused, mis erinesid üle viie uuringu, olid vahemikus 37 kuni 148 mg lurasidooni (vastab 40-152 mg lurasidoonvesinikkloriidile) üks kord ööpäevas. Lühiajalistes uuringutes oli efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale* - valideeritud mitmepunktiline skaala, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, hajevil mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks) üldskooride keskmine muutus 6. nädalal ravieelse tasemega võrreldes. Lurasidoon oli 3. faasi uuringutes platseeboga võrreldes efektiivsem (vt tabel 2). Lurasidoon näitas platseebost oluliselt erinevat toimet juba 4. ravipäeval. Peale selle oli lurasidoon platseebost parem eelnevalt määratletud teisese tulemusnäitaja, CGI-S skaala (*Clinical Global Impression - Severity Scale* – haiguse raskusastme kliiniline üldmulje) põhjal. Efektiivsust kinnitati ka ravivastuse teisese analüüsiga (määratletud kui PANSS üldskoori $\geq 30\%$ vähenemine ravieelse tasemega võrreldes).

Tabel 2

Skisofreenia uuringud: skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (PANSS) üldskoori muutus 6. nädalal ravieelse tasemega võrreldes (MMRM analüüs) uuringutes D1050229, D1050231 ja D1050233: ravikavatsuslik analüüsikogum

Uuringu statistilised andmed	Platseebo	Lurasidooni annus (b) (c)				Aktiivne kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Uuring D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Ravieelne keskmine (standardhälve, SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Vähimruutude keskmine muutus (standardviga, SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-väärtus	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Uuring D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Ravieelne keskmine (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Vähimruutude keskmine muutus (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-väärtus	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Uuring D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Ravieelne keskmine (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Vähimruutude keskmine muutus (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SD)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-väärtus	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olansapiin 15 mg uuringus D1050231, toimeainet prolongeeritult vabastav (XR) kvetiapiin 600 mg uuringus D1050233. N on uuringu osalejate arv mudeli hinnangus.

(b) Lurasidooni vs platseebo p-väärtusi kohandati mitmese võrdluse suhtes. Olansapiini ja kvetiapiini XR vs platseebo p-väärtusi ei kohandatud.

(c) Lurasidooni annustele 37, 74, 111 ja 148 mg vastavad lurasidoonvesinikkloriidi kogused on 40, 80, 120 ja 160 mg.

Lühiajalistes uuringutes ei ilmnenud ühetaolist annuse ja toime vahelist seost.

Lurasidooni pikaajalise säilitusravi (37 kuni 148 mg lurasidooni üks kord ööpäevas (vastab 40-160 mg lurasidoonvesinikkloriidile)) efektiivsust tõestati 12-kuulises mittehaldumise uuringus toimeainet prolongeeritult vabastava (XR) kvetiapiiniga (200 kuni 800 mg üks kord ööpäevas). Lurasidoon ei olnud skisofreenia relapsini kulunud aja poolest vähem efektiivne võrreldes kvetiapiin XR-ga. Lurasidooni kasutamisel suurenesid 12. kuuks ravieelse tasemega võrreldes veidi kehakaal ja kehamassi indeks (keskmine (standardhälve): vastavalt 0,73 (3,36) kg ja 0,28 (1,17) kg/m² võrreldes kvetiapiin XR-iga (vastavalt 1,23 (4,56) kg ja 0,45 (1,63) kg/m²). Lurasidoon mõjutas üldiselt väga vähe kehakaalu ja muid ainevahetuse parameetreid, sealhulgas üldkolesterooli, triglütseriidide taset ja glükoositasemeid.

Pikaajalises ohutusuuringus raviti kliiniliselt stabiilseid patsiente lurasidooniga annustes 37 – 111 mg (vastab 40 – 120 mg lurasidoonvesinikkloriidile) või risperidooniga annustes 2 – 6 mg. Selles kliinilises uuringus oli 12-kuulise perioodi jooksul relapsi määr lurasidooni puhul 20% ja risperidooni puhul 16%. See erinevus lähenes statistiliselt olulisele muutusele, kuid ei küündinud.

Toime püsivuse hindamiseks kavandatud pikaajalises uuringus oli lurasidoon sümptomite kontrollimisel ja skisofreenia relapsi edasilükkamisel parema toimega kui platseebo. Pärast lurasidooniga ägeda episoodi ravi ja seisundi stabiliseerimist vähemalt 12 nädala jooksul randomiseeriti patsiendid topeltpimedal viisil jätkama ravi kas lurasidooni või platseeboga kuni skisofreenia sümptomite taastekkimiseni. Andmete esmasel analüüsil, milles relapsita ravi katkestanud patsiendid eemaldati analüüsi andmetest ravi katkestamise hetkel, kulus lurasidooni saanud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes relapsi tekkeks oluliselt pikem aeg ($p=0,039$). Kaplan-Meier'i kõvera järgi hinnatud relapsi tõenäosus 28. ravinädalal oli 42,2% lurasidooni ja 51,2% platseebo korral. Tõenäosus ravi katkestamiseks kõigil võimalikel põhjustel 28. ravinädalal oli 58,2% lurasidooni ja 69,9% platseebo korral ($p=0,072$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada lurasidooniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta skisofreenia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lurasidoon saavutab maksimaalsed seerumikontsentratsioonid ligikaudu 1–3 tunniga.

Toidu mõju uuringus suurenesid lurasidooni keskmine C_{max} ja AUC koos toiduga manustamisel vastavalt ligikaudu 2–3 korda ja 1,5–2 korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Pärast 37 mg lurasidooni (vastab 40 mg lurasidoonvesinikkloriidile) manustamist oli keskmine ligikaudne jaotusruumala 6000 l. Lurasidoon seondub ulatuslikult (~99%) seerumi valkudega.

Biotransformatsioon

Lurasidoon metaboliseerub põhiliselt CYP3A4 kaudu. Tähtsaimad biotransformatsiooni teed on oksüdatiivne N-dealküülimine, norbornaanringi hüdroksüülimine ja S-oksüdatsioon.

Lurasidoon metaboliseerub kaheks aktiivseks metaboliidiks (ID-14283 ja ID-14326) ja kaheks mitteaktiivseks metaboliidiks (ID-20219 ja ID-20220). Lurasidoon ja selle metaboliidid ID-14283, ID-14326, ID-20219 ja ID-20220 moodustavad vastavalt ligikaudu 11,4; 4,1; 0,4; 24 ja 11% seerumi radioaktiivsusest.

CYP3A4 on peamine aktiivse metaboliidi ID-14283 metaboliseerimise eest vastutav ensüüm. Nii lurasidoon kui ka tema aktiivne metaboliit aitavad kaasa farmakodünaamilise toime tekkele dopamiinergiliste ja serotoniinergiliste retseptorite vahendusel.

In vitro uuringute kohaselt ei ole lurasidoon ensüümide CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP2E1 substraat.

In vitro uuringutes ei näidanud lurasidoon otsest ega nõrka pärssivat toimet (otsest ega ajast sõltuvat) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) tsütokroom P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 ensüümidele. Nendest andmetest lähtuvalt lurasidoon eeldatavalt ei mõjuta CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1 substraadiks olevate ravimite farmakokineetikat. CYP3A4 substraadiks olevate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite kasutamisel vt. lõik 4.5.

Lurasidoon on *in vitro* väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat. Lurasidooni ei transpordita aktiivselt OATP1B1 ega OATP1B3 transporterite kaudu.

In vitro on lurasidoon P-gp, BCRP ja OCT1 inhibiitor (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringute andmetele tuginedes ei ole lurasidoonil eeldatavalt kliiniliselt olulist inhibeerivat toimet OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ega BSEP transporteritele.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast lurasidooni manustamist oli 20–40 tundi. Pärast radiomärgistusega annuse suukaudset manustamist väljus ligikaudu 67% annusest väljaheitega ja 19% uriiniga. Uriinis sisaldusid põhiliselt erinevad metaboliidid ning lähteühendi renaalne eritumine oli minimaalne.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lurasidooni farmakokineetika on annusega proportsionaalne ööpäeva koguanuse vahemikus 18,5 mg kuni 148 mg (vastab 20 kuni 160 mg lurasidoonvesinikkloriidile). Lurasidooni püsikontsentratsioonid saavutatakse 7 päeva möödumisel ravi alustamisest lurasidooniga.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Tervete uuringus osalejate kohta vanuses ≥ 65 aastat on kogutud piiratud andmeid. Kogutud andmete põhjal saavutati < 65 aasta vanuste uuringus osalejatega sarnased seerumikontsentratsioonid. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega eakatel patsientidel seerumikontsentratsioon eeldatavalt suureneb.

Maksakahjustus

Lurasidooni seerumikontsentratsioonid on suurenenud tervetel uuringus osalejatel, kellel on Child-Pugh A-, B- ja C-klassi maksakahjustus, vastavalt 1,5-; 1,7- ja 3-kordselt.

Neerukahjustus

Lurasidooni seerumikontsentratsioonid on suurenenud tervetel uuringus osalejatel, kellel on kerge, mõõdukas ja raske neerukahjustus, vastavalt 1,5-; 1,9- ja 2,0-kordselt. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) uuringus osalejaid ei ole uuritud.

Sugu

Skisofreeniaga patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud lurasidooni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi soolisi erinevusi.

Rass

Skisofreeniaga patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud lurasidooni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi rassist tulenevaid erinevusi. Asiaatidest uuringus osalejatel täheldati 1,5-kordselt tõusnud lurasidooni seerumikontsentratsiooni võrreldes europiidest rassist uuringus osalejatega.

Suitsetamine

Inimese maksaensüümidel läbiviidud *in vitro* uuringute põhjal ei ole lurasidoon CYP1A2 substraat; seega ei tohiks suitsetamine lurasidooni farmakokineetikat mõjutada.

Lapsed

Lurasidooni farmakokineetikat pediaatrilistel patsientidel uuriti 49-l lapsel vanuses 6-12 eluaastat ja 56-l noorukil vanuses 13-17 eluaastat. Lurasidooni manustati 7 päeva vältel lurasidoonvesinikkloriidina ööpäevastes annustes 20, 40, 80 või 120 mg (6-17 aastastele) või 160 mg (ainult 10-17 aastastele). Plasmakontsentratsiooni ja vanuse või kehamassi vahel ei olnud selget korrelatsiooni. Lurasidooni farmakokineetika pediaatrilistel patsientidel vanuses 6-17 eluaastat on üldiselt võrreldav täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mitte-kliinilised uuringud ei ole näidanud erilist ohtu inimesele. Lurasidooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide, koerte ja ahvidega olid olulised leiud seerumi prolaktiinitaseme tõusust tulenevad tsentraalselt vahendatud endokriinsed muutused. Emaste rottide pikaajalistes korduvtoksilisuse uuringutes seostati seerumi kõrgeid prolaktiinitasemeid toimetega luudele, neerupealistele ja reproduktiivsetele kudedele. Koerte pikaajalises korduvtoksilisuse uuringus seostati seerumi kõrgeid prolaktiinitasemeid toimetega isas- ja emasloomade reproduktiivsetele kudedele.

Rottidel ei mõjutanud lurasidoon isas- ja emasloomade reproduktsiooni suukaudsetes annustes vastavalt 150 ja 0,1 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi ega loote varast arengut suukaudses annuses 15 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi.

Emaste rottide fertiilsuse uuringus põhjustas annuse ≥ 1.5 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi kasutamine innatsükli pikenedamist ja paaritumise hilinemist ning annus 150 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi paaritumis- ja fertiilsusindeksite ning kollaskehade, implantatsioonide ja elusloodete arvu vähenemist. Need toimed tulenesid lurasidoonravile järgnenud hüperprolaktineemiast, mis mõjutas nii innatsükli ja paaritumiskäitumist kui ka kollaskehade püsimist rottide emasloomadel, mille tagajärjel vähenes implantatsioonide ja elusloodete arv. Neid prolaktiiniga seotud toimeid ei loeta inimese reproduktiivsuse suhtes olulisteks.

Ühekordne annus 10 mg/kg lurasidoonvesinikkloriidi tiinetele rottidele põhjustas loodete ekspositsiooni. Annusevahemiku leidmise uuringus tiinete rottidega põhjustas 150 mg/kg päevas lurasidoonvesinikkloriidi loote kasvu aeglustumist ilma teratogeensuse nähtudeta. Lurasidoon ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeenne kontsentratsioonil, mis sarnanes maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele (148 mg lurasidooni, mis vastab 160 mg lurasidoonvesinikkloriidile) või oli sellest väiksem.

Imetamise ajal eritus lurasidoon rottide piima.

Lurasidoon ei olnud analüüside kogumis genotoksiline. Hiirte ja rottide kartsinogeensuse uuringus täheldati piimanäärmete ja/või hüpofüüsi kasvujaid, mis tõenäoliselt tulenevad vere prolaktiinitaseme tõusust. Neid leide esineb sageli närilistel, keda ravitakse antipsühhootikumidega, millel on dopamiin D2 blokeeriv toime, ning neid loetakse närilistele spetsiifilisteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tuum

mannitool (E421)
tärkis, eelželatiniseeritud
naatriumkroskarmelloos (E468)
hüpromelloos 2910 (E464)
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

hüpromelloos 2910 (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool 8000
karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 x 1; 28 x 1; 30 x 1; 56 x 1; 60 x 1; 90 x 1 või 98 x 1 tabletti perforatsiooniga üksikannusteks jaotatavates alumiinium-/alumiiniumblistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/913/008-014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21/03/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 74 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,5 mg lurasidoonile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Latuda 74 mg õhukese polümeerikattega tabletid: helerohelised ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid lõõõtmetega 12 mm x 7 mm, millel on pimetrükk 'LD'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Latuda on näidustatud skisofreenia raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lurasidooni soovitatav algannus on 37 mg üks kord ööpäevas. Algannuse tiitrimine ei ole vajalik. Ravim on efektiivne annusevahemikus 37 kuni 148 mg üks kord ööpäevas. Annust võib tõsta arsti hinnangu ja täheldatud kliinilise ravivastuse põhjal. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 148 mg.

Ravi katkestamisel kauemaks kui 3 päevaks tuleb patsientidel, kelle raviannused on üle 111 mg üks kord ööpäevas, ravi jätkamisel alustada uuesti annusega 111 mg üks kord ööpäevas ja seejärel annust neile optimaalse annuseni suurendada. Kõigi teiste annuste korral võib ravi jätkata eelnevalt kasutatud annuses ilma üles-tiitrimiseta.

Eakad

Annustamissoovitused normaalse neerufunktsiooniga ($CrCl \geq 80$ ml/min) eakatele on samad kui normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel. Kuna aga eakamatel patsientidel võib olla neerufunktsioon halvenenud, võib osutada vajalikuks annust kohandada olenevalt nende neerufunktsiooni seisundist (vt allpool "Neerukahjustus").

Andmed lurasidooni suuremate annuste kasutamise kohta eakatel patsientidel on piiratud. Andmed Latuda 148 mg tablettide kasutamise kohta eakatel patsientidel puuduvad. 65-aastaste ja vanemate patsientide ravimisel Latuda suuremate annustega tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustuse korral ei ole lurasidooni annuse kohandamine vajalik. Soovitatav algannus mõõduka (kreatiniini kliirens (CrCl) ≥ 30 ja < 50 ml/min), raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} > 15$ ja < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele ($\text{CrCl} < 15$ ml/min) on 18,5 mg ja maksimaalne annus ei tohi ületada 74 mg üks kord ööpäevas. Latudat ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, välja arvatud, kui selle võimalik kasu ületab potentsiaalseid riske. Kasutamisel lõppstaadiumis neeruhaiguse korral on soovitatav patsiendi kliiniline jälgimine.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustuse korral ei ole lurasidooni annuse kohandamine vajalik. Annuse kohandamine on soovitatav mõõduka (Child Pugh B-klass) ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child Pugh C-klass) patsientidel. Soovitatav algannus on 18,5 mg. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel 74 mg ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel 37 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed

Lurasidooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses vähem kui 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Annuse kohandamine koostoimete tõttu

Kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega on soovitatav algannus 18,5 mg ja lurasidooni maksimaalne annus ei tohi ületada 74 mg üks kord ööpäevas. Kasutamisel koos kergete ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega võib osutuda vajalikuks lurasidooni annust kohandada (vt lõik 4.5). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijate kohta vt lõik 4.3.

Antipsühhootikumide vahetamine

Antipsühhootikumide farmakodünaamilise ja farmakokineetilise profiili erinevuste tõttu peab üleminek teisele antipsühhootikumile toimuma arsti järelevalve all, kui seda peetakse meditsiiniliselt vajalikuks.

Manustamisviis

Latuda õhukese polümeerikattega tabletid on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks üks kord ööpäevas koos toiduga.

Ilma toiduta võtmisel on lurasidooni plasmakontsentratsioon eeldatavalt oluliselt madalam kui koos toiduga võtmisel (vt lõik 5.2).

Latuda tabletid tuleb tervelt alla neelata, et mitte tunda nende kibedat maitset. Latuda tablette tuleb võtta iga päev samal ajal, et võtmine paremini meeles püsiks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Manustamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt bokepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool) ja tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Antipsühhootikumravi ajal võib patsiendi kliinilise seisundi paranemine võtta aega mitmest päevast mõne nädalani. Patsiente tuleb sel perioodil hoolikalt jälgida.

Suitsidaalsus

Suitsidaalse käitumise esinemine on psüühilistele haigustele omane ja mõnel juhul on seda esinenud varakult pärast antipsühhootikumravi alustamist või vahetamist. Antipsühhootikumravi ajal on vajalik kõrge riskiga patsientide hoolikas jälgimine.

Parkinsoni tõbi

Antipsühhootiliste ravimite määramisel Parkinsoni tõvega patsientidele võivad need Parkinsoni tõve sümptomeid süvendada. Seetõttu peab arst kaaluma Latuda määramisel Parkinsoni tõvega patsientidele ravi kasu ja riski suhet.

Ekstrapüramidaalsed sümptomid

Dopamiini retseptori antagonistide omadustega ravimeid on seostatud ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete tekkimisega, sealhulgas jäikus, treemorid, maskitaoline nägu, düstooniad, süljevoolus, ettekallutatud kehahoid ja ebanormaalne kõnnak. Platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes suurenes täiskasvanud skisofreeniapatsientidel võrreldes platseeboga ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast ravi lurasidooniga.

Tardiivdüskineesia

Dopamiini retseptori antagonistlike omadustega ravimeid on seostatud tardiivdüskineesia põhjustamisega, millele on iseloomulikud valdavalt keele ja/või näo rütmilised tahtmatud liigutused. Tardiivse düskineesia nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooni kasutamise lõpetamist.

Südame-veresoonkonna häired / QT-intervalli pikenemine

Lurasidooni määramisel teadaoleva südame-veresoonkonna haigusega või perekonnas esineva QT-intervalli pikenemisega, hüpokaleemiaga ja samaaegselt teisi eeldatavalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid kasutavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Krambid

Lurasidooni kasutamisel peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kellel on esinenud krampe või muid seisundeid, mis võivad krambiläve alandada.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooni kasutamisel on esinenud maliigset neuroleptilist sündroomi, millele on iseloomulik hüpertermia, lihasjäikus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus, teadvuseseisundi häired ja seerumi kreatiinfosfokinaasi taseme tõus. Täiendavad haigusnähtud võivad olla müoglobiinuuria (rabdomyolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Sel juhul tuleb ravi kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas lurasidooniga, katkestada.

Eakad dementsusega patsiendid

Lurasidooni kasutamist eakatel dementsusega patsientidel ei ole uuritud.

Üldine suremus

17 kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsis oli muude atüüpiliste antipsühhootikumidega, sh risperidooni, aripiprasooli, olansapiini ja kvetiapiiniga ravitavatel eakatel dementsusega patsientidel suremuse risk suurenenud võrreldes platseeboga.

Aju veresoonkonna häire

Dementsete populatsioonis läbiviidud randomiseeritud platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati teatavate atüüpiliste antipsühhootikumide, sealhulgas risperidooni, aripiprasooli ja olansapiini kasutamisel aju veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete riski ligikaudu 3-kordset suurenemist. Selle suurenenud riski tekkemehhanism ei ole teada. Suurenenud riski ei saa välistada ka muude antipsühhootikumide ega muude patsiendipopulatsioonide puhul. Lurasidooni kasutamisel peab olema ettevaatlik eakate dementsusega patsientide puhul, kellel on insuldi riskitegureid.

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud venoosse trombemboolia juhtumeid. Antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel on sageli venoosse trombemboolia omandatud riskitegureid, mistõttu enne ravi alustamist lurasidooniga ja ravi ajal tuleb kõik võimalikud venoosse trombemboolia riskitegurid välja selgitada ja kasutusele võtta ennetavad meetmed.

Hüperprolaktineemia

Lurasidoon tõstab prolaktiini taset dopamiini D2-retseptorite antagonismi tõttu.

Kehakaalu tõus

Atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud kehakaalu tõusu. Soovitav on kehakaalu kliiniliselt jälgida.

Hüperglükeemia

Lurasidooni kliinilistes uuringutes on harvadel juhtudel esinenud glükoosi ainevahetusega seotud kõrvaltoimeid, nt vere glükoositaseme tõusu. Suhkurtõvega ja suhkurtõve tekkimise riskiteguritega patsiente on soovitatav vastavalt kliiniliselt jälgida.

Ortostaatiline hüpotensioon/sünkoop

Lurasidoon võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni, tõenäoliselt selle α 1-adrenergilise retseptori antagonismi tõttu. Hüpotensioonist ohustatud patsientidel tuleb kaaluda ortostaatiliste elutähtsate näitajate jälgimist.

Neerukahjustus

Mõõduka ja raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav annust kohandada. Kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud, mistõttu lurasidooni ei tohi lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel kasutada, välja arvatud, kui selle potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske. Kasutamisel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh B ja C klass) patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidega on soovitatav olla ettevaatlik.

Koostoimed greipfruudi mahlaga

Lurasidoonravi ajal tuleks vältida greipfruudi mahla tarbimist (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Arvestades, et lurasidoon toimib peamiselt kesknärvisüsteemile, tuleb olla ettevaatlik lurasidooni kasutamisel koos teiste kesknärvisüsteemi toimivate ravimite ja alkoholiga.

Ettevaatlik tuleb olla lurasidooni määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), mõned antihistamiinikumid, mõned teised antipsühhootikumid ja mõned malaariaravimid (nt meflokiin).

Farmakokineetilised koostoimed

Lurasidooni samaaegset manustamist greibimahlaga ei ole hinnatud. Greibimahl inhibeerib CYP 3A4 ja võib suurendada lurasidooni seerumikontsentratsiooni. Ravi ajal lurasidooniga tuleb greibimahla vältida.

Muude ravimite võimalik toime lurasidoonile

Nii lurasidoon ja tema aktiivne metaboliit ID-14283 aitavad kaasa farmakodünaamilise toime tekkele dopamiinergiliste ja serotoniinergiliste retseptorite vahendusel. Lurasidoon ja tema aktiivne metaboliit ID-14283 metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 kaudu.

CYP3A4 inhibiitorid

Lurasidooni manustamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt bokepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lurasidooni samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga suurenes lurasidooni ja tema aktiivse metaboliidi ID-14283 kontsentratsioon vastavalt 9- ja 6-kordselt.

Lurasidooni samaaegne manustamine ravimitega, mis on CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid (nt diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, verapamiil), võib suurendada lurasidooni plasmakontsentratsiooni. Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid võivad hinnanguliselt tõsta CYP3A4 substraatide kontsentratsiooni 2- kuni 5-kordselt.

Lurasidooni koosmanustamisel diltiaseemiga (aeglaselt toimeainet vabastavas ravimvormis), mis on mõõdukas CYP3A4 inhibiitor, tõstis lurasidooni ja ID-14283 kontsentratsioone vastavalt 2,2 ja 2,4 korda (vt lõik 4.2). Diltiaseemi kiiresti toimeainet vabastava ravimvormi kasutamisel võib lurasidooni kontsentratsiooni tõus olla suurem.

CYP3A4 indutseerijad

Lurasidoon on vastunäidustatud koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)) (vt lõik 4.3).

Lurasidooni samaaegne manustamine tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga langetas lurasidooni kontsentratsiooni 6-kordselt.

Lurasidooni samaaegne manustamine kergete (nt armodafiniil, amprenaviir, aprepitant, prednisoon, rufinamiid) või mõõdukate (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin) CYP3A4 indutseerijatega vähendab eeldatavalt < 2-kordselt lurasidooni plasmakontsentratsiooni samaaegse manustamise ajal ja kuni 2 nädala jooksul pärast kergete või mõõdukate CYP3A4 indutseerijate kasutamise lõpetamist.

Lurasidooni samaaegsel kasutamisel kergete või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb lurasidooni toimet hoolikalt jälgida ja vajalik võib olla annuse kohandamine.

Transporterid

In vitro on lurasidoon P-gp ja BCRP substraat ja selle tähendus *in vivo* on ebaselge. Lurasidooni samaaegselt kasutamisel P-gp ja BCRP inhibiitoritega võib tõsta lurasidooni plasmakontsentratsiooni.

Lurasidooni võimalik toime muudele ravimitele

Lurasidooni samaaegsel manustamisel midasolaamiga, mis on tundlik CYP3A4 substraat, suurenes midasolaami plasmakontsentratsioon < 1,5-kordselt. Lurasidooni samaaegsel manustamisel CYP3A4 substraatidega, millel on teadaolevalt kitsas terapeutiline indeks (nt astemisool, terfenadiin, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, bepridiil või tungaltera alkaloidid [ergotamiin, dihidroergotamiin]) on soovitatav patsienti jälgida.

Lurasidooni samaaegne manustamine digoksiiniga (P-gp substraat) ei suurendanud digoksiini plasmakontsentratsiooni ja suurendas vaid veidi C_{max} -i (1,3-kordselt), mistõttu lurasidooni samaaegne manustamine digoksiini-ga on lubatud. *In vitro* on lurasidoon väljavoolu transporteri P-gp inhibiitor ja

ei saa välistada kliiniliselt olulist soolestiku P-gp pärssimist. Samaaegne manustamine P-gp substraadi dabigatraan eteksilaadiga võib põhjustada dabigatraani plasmakontsentratsiooni tõusu.

In vitro on lurasidoon väljavoolu transporteri BCRP inhibiitor ja ei saa välistada kliiniliselt olulist soolestiku BCRP pärssimist. Samaaegne manustamine BCRP substraatidega võib põhjustada nende substraatide plasmakontsentratsioonide tõusu.

Lurasidooni samaaegne manustamine liitiumiga näitas liitiumi kliiniliselt väheolulist toimet lurasidooni farmakokineetikale, mistõttu lurasidooni annuse kohandamine selle samaaegsel manustamisel liitiumiga ei ole vajalik. Lurasidoon ei mõjuta liitiumi kontsentratsiooni. Kliiniline ravimite koostoime uuring, milles uuriti lurasidooni samaaegse manustamise mõju suukaudseid kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas norgestimaati ja etüüülöstradioli kasutavatele patsientidele, ei avaldanud lurasidoon kliiniliselt ega statistiliselt olulist toimet rasestumisvastase vahendi farmakokineetikale ega suguhormoone siduva globuliini (SHBG) tasemele veres. Seega võib lurasidooni manustada samaaegselt suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lurasidooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ja sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Lurasidooni ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Vastsündinutel, kelle ema raviti raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sealhulgas lurasidooniga), on kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalsete ja/või võõrutussümptomite tekkimise risk, mille raskusaste ja kestus pärast sünnitust võib varieeruda. Vastsündinutel on esinenud agitatsiooni, hüpertooniat, hüpotooniat, treemorit, somnolentsust, respiratoorset distressi või söömishäiret. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Imetamise ajal eritus lurasidoon rottide piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas lurasidoon või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Imetamist Latuda kasutamise ajal võib kaaluda vaid juhul, kui ravi võimalik kasu ületab võimalikku ohtu lapsele.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud mitmeid toimeid fertiilsusele, põhiliselt seoses prolaktiinitaseme tõusuga, mida inimese reproduktiivsuse suhtes oluliseks ei peeta (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lurasidoonil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiente tuleks hoiatada, et nad ei käsitseks ohtlikke masinaid, sealhulgas mootorsõidukeid, kuni nad on piisavalt veendunud, et lurasidoon ei mõjuta nende reaktsioonivõimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lurasidooni ohutust on hinnatud annustes 18,5-148 mg skisofreeniaga patsientidel kuni 52 nädalat kestnud kliinilistes uuringutes ja turuletuleku järgselt. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) olid akatiisia ja somnolentsus, mis olid annusest sõltuvad kuni annuseni 111 mg ööpäevas.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on koondandmetel põhinevad kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klasside ja eelistatava termini järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes on tabelis esitatud esinemissageduse kategooriate järgi. Kasutatud on järgmisi termineid ja esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			nasofarüngiit		
Vere ja lümfisüsteemi häired				eosinofiilia	leukopeenia**** neutropeenia**** aneemia****
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkus			
Ainevahetus- ja toitumishäired		kehakaalu tõus	isu vähenemine vere glükoositaseme tõus hüponatreemia		
Psühhiaatrilised häired		unetus erutatus ärevus rahutus	hirmuunenäod katatoonia		suitsidaalne käitumine**** paanikahoog**** unehäire****
Närvisüsteemi häired	akatiisia somniaalsus *	parkinsonism** pearinglus düstoonia*** düskineesia	letargia düsartria tardiivdüskineesia	maliigne neuroleptiline sündroom	krampid****
Silma kahjustused			nägemise ähmastumine		
Kõrva ja labürindi kahjustused					vertiigo****
Südame häired			tahhükardia		stenokardia**** AV blokaadi esimene aste**** bradükardia****
Vaskulaarsed häired			hüpertensioon hüpotensioon ortostaatiline hüpotensioon kuumahood vererõhu tõus		
Seedetrakti häired		iiveldus oksendamine düspepsia ülemäärane süljeeritus suukuivus valu ülakõhus ebamugavustunne maos	kõhupuhitus		kõhulahtisus**** düsfagia**** gastrit****

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Sagedus teadmata
Maksa ja sapiteede häired			alaniini aminotransferaasi taseme tõus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve sügelus	hüperhidroos	angioödeem	Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		lihaskoe jäikus vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus	liigeste jäikus müalgia kaelavalu seljavalu	rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired		seerumi kreatiini taseme tõus	düsuuria		neerupuudulikkus*** *
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					võõrutussündroom vastündinul (vt 4.6)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			vere prolaktiinitaseme tõus		rinnanäärme suurenemine**** rinnavalu**** galaktorröa**** erektiivihäired**** amenorröa**** düsmenorröa****
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus	kõnnaku häired		kliinilises arendusprogrammis täheldatud olemasolevast südame-veresoonkonna haigusest tingitud äkksurm****

*Somnolentsus hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: hüpersomnia, hüpersomnolentsus, sedatsioon ja somnolentsus

**Parkinsonism hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: bradükineesia, hammasratta tüüpi rigiidsus, ilastamine, ekstrapüramidaalne häire, hüpokineesia, lihaskoe jäikus, parkinsonism, psühhomotoorse arengu mahajäämus ja treemor

***Düstoonia hõlmab järgmisi kõrvaltoimeid: düstoonia, okulogüüriline kriis, oromandibulaarne düstoonia, keelespasm, kõõrkael ja trism.

****2. ja 3. faasi kontrollitud ja mittekontrollitud uuringutes esinenud kõrvaltoimed; nende juhtude esinemine on siiski liiga harv, et hinnata esinemissagedust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletuleku järgselt on teatatud seoses lurasidoonraviga tekkinud kliiniliselt tõsistest nahareaktsioonidest ja muudest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas mõnel juhul Stevensi-Johnsoni sündroomist.

Ravimirühma tähtsamad kõrvaltoimed

Ekstrapüramidaalsed sümptomid. Lühiajalistes platseeboga kontrollitud uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomitega seotud kõrvaltoimete, välja arvatud akatiisia ja rahutus, esinemissagedus lurasidooniga ravitud osalejatel 13,5% võrreldes 5,8%-ga platseeboga ravitud osalejatel. Akatiisia esinemissagedus lurasidooniga ravitud osalejatel oli 12,9% võrreldes 3,0%-ga platseeboga ravitud osalejatel.

Düstoonia. Düstoonia (lihaskoe jäikus) sümptomeid võib esineda tundlikel isikutel ravi esimestel päevadel. Düstoonia sümptomid on järgmised: kaelalihaste spasm, mis vahel progresseerub kõri pitsitustundeks, neelamisraskused, hingamisraskused ja/või keele väljaulatamine. Kuigi neid sümptomeid võib tekkida ka väikeste annuste puhul, esineb neid sagedamini ja tõsisemal kujul esimese põlvkonna tugevama toimega antipsühhootikumide suuremate

annuste kasutamisel. Ägeda düstoonia tekkimise risk on suurem meestel ja nooremates vanuserühmades.

Venoosne trombemboolia. Antipsühhootikumide kasutamisel on esinenud venoosse trombemboolia juhtumeid, sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveeni tromboosi juhtumeid – sagedus on teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravi

Lurasidoonil spetsiifiline antidoot puudub, mistõttu tuleb alustada toetava raviga ning meditsiiniline järelvalve ja jälgimine peavad jätkuma kuni patsiendi paranemiseni. Koheselt tuleb alustada südame-veresoonkonna jälgimist, sealhulgas pidevat EKG jälgimist võimalike rütmihäirete suhtes. Antiarütmikumide manustamisel lurasidooni ägeda üleannusega patsientidele kaasneb disopüramiidi, prokaiinamiidi ja kinidiini kasutamisega teoreetiline oht QT-intervalli pikenemiseks. Sarnaselt võivad bretüüliumi alfa-blokeerivad toimed lisanduda lurasidooni omadele, põhjustades problemaatilist hüpotensiooni.

Hüpotensiooni ja vereringe kollapsit tuleb ravida sobivate meetoditega. Adrenaliini ja dopamiini ega muid beeta-agonistliku toimega sümpatomimeetikume ei tohi kasutada, sest beetastimulatsioon võib lurasidooni poolt esilekutsutud alfablokaadi korral hüpotensiooni süvendada. Raskete ekstrapüramidaalsete sümptomite korral tuleb manustada antikolinergilisi ravimeid.

Tuleb kaaluda maoloputuse tegemist (pärast intubatsiooni, kui patsient on teadvusetu) ja aktiivsöe manustamist koos lahtistiga.

Üleannustamise järgne võimalik nüristumine, krambihood või pea ja kaela düstooniline reaktsioon võivad tekitada oksendamise esilekutsumisel aspiratsiooniohu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, antipsühhootilised ained. ATC-kood: N05AE05

Toimemehhanism

Lurasidoon on dopamiini ja monoamiini toimete selektiivne blokaator. Lurasidoon seondub tugevalt dopaminergiliste D2- ja serotonergiliste 5-HT_{2A}- ja 5-HT₇-retseptoritega suure seondumisafiinsusega, vastavalt 0,994; 0,47 ja 0,495 nM. Lurasidoon blokeerib ka α _{2c}-adrenergilisi retseptoreid ja α _{2a}-adrenergilisi retseptoreid seondumise afiinsusega vastavalt 10,8 ja 40,7 nM. Lurasidoon väljendab ka osalist agonismi 5HT-1A retseptori suhtes seondumise afiinsusega 6,38 nM. Lurasidoon ei seonu histamiinergiliste ega muskariini retseptoritega.

Lurasidooni vähemtähtsa aktiivse metaboliidi ID-14283 toimemehhanism sarnaneb lurasidooni omale.

Lurasidooni annuste 9 kuni 74 mg (10-80 mg lurasidoonvesinikkloriidi) manustamisel tervetele uuringualustele vähenes positronemissioontomograafia tulemuste kohaselt annusest sõltuvalt D2/D3 retseptori ligandi 11C-raklopridi seondumine *nucleus caudatus*'es, *putamen*'is ja *striatum ventrale*'s.

Farmakodünaamilised toimed

Peamises kliinilise efektiivsuse uuringus kasutati lurasidooni annustes 37-148 mg (vastab 40-160 mg lurasidoonvesinikkloriidile).

Kliiniline efektiivsus

Lurasidooni efektiivsust skisofreenia ravis näidati viies mitmekeskuselises platseeboga kontrollitud topeltpimedas 6-nädalases uuringus, milles osalejad vastasid Vaimsete häirete diagnostilise ja statistilise käsiraamatu neljanda versiooni (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV)*) skisofreenia kriteeriumitele. Lurasidooni annused, mis erinesid üle viie uuringu, olid vahemikus 37 kuni 148 mg lurasidooni (vastab 40-152 mg lurasidoonvesinikkloriidile) üks kord ööpäevas. Lühiajalistes uuringutes oli efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale* - valideeritud mitmepunktiline skaala, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, hajevil mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks) üldskooride keskmine muutus 6. nädalal ravieelse tasemega võrreldes. Lurasidoon oli 3. faasi uuringutes platseeboga võrreldes efektiivsem (vt tabel 2). Lurasidoon näitas platseebost oluliselt erinevat toimet juba 4. ravipäeval. Peale selle oli lurasidoon platseebost parem eelnevalt määratletud teise tulemusnäitaja, CGI-S skaala (*Clinical Global Impression - Severity Scale* – haiguse raskusastme kliiniline üldmulje) põhjal. Efektiivsust kinnitati ka ravivastuse teisese analüüsiga (määratletud kui PANSS üldskoori $\geq 30\%$ vähenemine ravieelse tasemega võrreldes).

Tabel 2

Skisofreenia uuringud: skisofreenia positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (PANSS) üldskoori muutus 6. nädalal ravieelse tasemega võrreldes (MMRM analüüs) uuringutes D1050229, D1050231 ja D1050233: ravikavatsuslik analüüsikogum

Uuringu statistilised andmed	Platseebo	Lurasidooni annus (b) (c)				Aktiivne kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Uuring D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Ravieelne keskmine (standardhälve, SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Vähimruutude keskmine muutus (standardviga, SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-väärtus	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Uuring D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Ravieelne keskmine (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Vähimruutude keskmine muutus (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-väärtus	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Uuring D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Ravieelne keskmine (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Vähimruutude keskmine muutus (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Ravi vs platseebo erinevus						
Hinnang (SD)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-väärtus	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olansapiin 15 mg uuringus D1050231, toimeainet prolongeeritult vabastav (XR) kvetiapiin 600 mg uuringus D1050233. N on uuringu osalejate arv mudeli hinnangus.

(b) Lurasidooni vs platseebo p-väärtusi kohandati mitmese võrdluse suhtes. Olansapiini ja kvetiapiini XR vs platseebo p-väärtusi ei kohandatud.

(c) Lurasidooni annustele 37, 74, 111 ja 148 mg vastavad lurasidoonvesinikkloriidi kogused on 40, 80, 120 ja 160 mg.

Lühiajalistes uuringutes ei ilmnenud ühetaolist annuse ja toime vahelist seost.

Lurasidooni pikaajalise säilitusravi (37 kuni 148 mg lurasidooni üks kord ööpäevas (vastab 40-160 mg lurasidoonvesinikkloriidile)) efektiivsust tõestati 12-kuulises mittehaldumise uuringus toimeainet prolongeeritult vabastava (XR) kvetiapiiniga (200 kuni 800 mg üks kord ööpäevas). Lurasidoon ei olnud skisofreenia relapsini kulunud aja poolest vähem efektiivne võrreldes kvetiapiin XR-ga. Lurasidooni kasutamisel suurenesid 12. kuuks ravieelse tasemega võrreldes veidi kehakaal ja kehamassi indeks (keskmine (standardhälve): vastavalt 0,73 (3,36) kg ja 0,28 (1,17) kg/m² võrreldes kvetiapiin XR-iga (vastavalt 1,23 (4,56) kg ja 0,45 (1,63) kg/m²). Lurasidoon mõjutas üldiselt väga vähe kehakaalu ja muid ainevahetuse parameetreid, sealhulgas üldkolesterooli, triglütseriidide taset ja glükoositasemeid.

Pikaajalises ohutusuurings raviti kliiniliselt stabiilseid patsiente lurasidooniga annustes 37 – 111 mg (vastab 40 – 120 mg lurasidoonvesinikkloriidile) või risperidooniga annustes 2 – 6 mg. Selles kliinilises uuringus oli 12-kuulise perioodi jooksul relapsi määr lurasidooni puhul 20% ja risperidooni puhul 16%. See erinevus lähenes statistiliselt olulisele muutusele, kuid ei küündinud.

Toime püsivuse hindamiseks kavandatud pikaajalises uuringus oli lurasidoon sümptomite kontrollimisel ja skisofreenia relapsi edasilükkamisel parema toimega kui platseebo. Pärast lurasidooniga ägeda episoodi ravi ja seisundi stabiliseerimist vähemalt 12 nädala jooksul randomiseeriti patsiendid topeltpimedal viisil jätkama ravi kas lurasidooni või platseeboga kuni skisofreenia sümptomite taastekkimiseni. Andmete esmasel analüüsil, milles relapsita ravi katkestanud patsiendid eemaldati analüüsi andmetest ravi katkestamise hetkel, kulus lurasidooni saanud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes relapsi tekkeks oluliselt pikem aeg (p=0,039). Kaplan-Meier'i kõvera järgi hinnatud relapsi tõenäosus 28. ravinädalal oli 42,2% lurasidooni ja 51,2% platseebo korral. Tõenäosus ravi katkestamiseks kõigil võimalikel põhjustel 28. ravinädalal oli 58,2% lurasidooni ja 69,9% platseebo korral (p=0,072).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada lurasidooniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta skisofreenia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lurasidoon saavutab maksimaalsed seerumikontsentratsioonid ligikaudu 1–3 tunniga.

Toidu mõju uuringus suurenesid lurasidooni keskmine C_{max} ja AUC koos toiduga manustamisel vastavalt ligikaudu 2–3 korda ja 1,5–2 korda võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Pärast 37 mg lurasidooni (vastab 40 mg lurasidoonvesinikkloriidile) manustamist oli keskmine ligikaudne jaotusruumala 6000 l. Lurasidoon seondub ulatuslikult (~99%) seerumi valkudega.

Biotransformatsioon

Lurasidoon metaboliseerub põhiliselt CYP3A4 kaudu. Tähtsaimad biotransformatsiooni teed on oksüdatiivne N-dealküülimine, norbornaanringi hüdroksüülimine ja S-oksüdatsioon.

Lurasidoon metaboliseerub kaheks aktiivseks metaboliidiks (ID-14283 ja ID-14326) ja kaheks mitteaktiivseks metaboliidiks (ID-20219 ja ID-20220). Lurasidoon ja selle metaboliidid ID-14283, ID-14326, ID-20219 ja ID-20220 moodustavad vastavalt ligikaudu 11,4; 4,1; 0,4; 24 ja 11% seerumi radioaktiivsusest.

CYP3A4 on peamine aktiivse metaboliidi ID-14283 metaboliseerimise eest vastutav ensüüm. Nii lurasidoon kui ka tema aktiivne metaboliit aitavad kaasa farmakodünaamilise toime tekkele dopamiinergiliste ja serotoniinergiliste retseptorite vahendusel.

In vitro uuringute kohaselt ei ole lurasidoon ensüümide CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP2E1 substraat.

In vitro uuringutes ei näidanud lurasidoon otsest ega nõrka pärssivat toimet (otsest ega ajast sõltuvat) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) tsütokroom P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 ensüümidele. Nendest andmetest lähtuvalt lurasidoon eeldatavalt ei mõjuta CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1 substraadiks olevate ravimite farmakokineetikat. CYP3A4 substraadiks olevate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite kasutamisel vt. lõik 4.5.

Lurasidoon on *in vitro* väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat. Lurasidooni ei transpordita aktiivselt OATP1B1 ega OATP1B3 transporterite kaudu.

In vitro on lurasidoon P-gp, BCRP ja OCT1 inhibiitor (vt lõik 4.5). *In vitro* uuringute andmetele tuginedes ei ole lurasidoonil eeldatavalt kliiniliselt olulist inhibeerivat toimet OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ega BSEP transporteritele.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast lurasidooni manustamist oli 20–40 tundi. Pärast radiomärgistusega annuse suukaudset manustamist väljus ligikaudu 67% annusest väljaheitega ja 19% uriiniga. Uriinis sisaldusid põhiliselt erinevad metaboliidid ning lähteühendi renaalne eritumine oli minimaalne.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Lurasidooni farmakokineetika on annusega proportsionaalne ööpäeva koguanuse vahemikus 18,5 mg kuni 148 mg (vastab 20 kuni 160 mg lurasidoonvesinikkloriidile). Lurasidooni püsikontsentratsioonid saavutatakse 7 päeva möödumisel ravi alustamisest lurasidooniga.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Tervete uuringus osalejate kohta vanuses ≥ 65 aastat on kogutud piiratud andmeid. Kogutud andmete põhjal saavutati < 65 aasta vanuste uuringus osalejatega sarnased seerumikontsentratsioonid. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega eakatel patsientidel seerumikontsentratsioon eeldatavalt suureneb.

Maksakahjustus

Lurasidooni seerumikontsentratsioonid on suurenenud tervetel uuringus osalejatel, kellel on Child-Pugh A-, B- ja C-klassi maksakahjustus, vastavalt 1,5-; 1,7- ja 3-kordselt.

Neerukahjustus

Lurasidooni seerumikontsentratsioonid on suurenenud tervetel uuringus osalejatel, kellel on kerge, mõõdukas ja raske neerukahjustus, vastavalt 1,5-; 1,9- ja 2,0-kordselt. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) uuringus osalejaid ei ole uuritud.

Sugu

Skisofreeniaga patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud lurasidooni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi soolisi erinevusi.

Rass

Skisofreeniaga patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei olnud lurasidooni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi rassist tulenevaid erinevusi. Asiaatidest uuringus osalejatel täheldati 1,5-kordselt tõusnud lurasidooni seerumikontsentratsiooni võrreldes europiidest rassist uuringus osalejatega.

Suitsetamine

Inimese maksaensüümidel läbiviidud *in vitro* uuringute põhjal ei ole lurasidoon CYP1A2 substraat; seega ei tohiks suitsetamine lurasidooni farmakokineetikat mõjutada.

Lapsed

Lurasidooni farmakokineetikat pediatrilistel patsientidel uuriti 49-l lapsel vanuses 6-12 eluaastat ja 56-l noorukil vanuses 13-17 eluaastat. Lurasidooni manustati 7 päeva vältel lurasidoonvesinikkloriidina ööpäevastes annustes 20, 40, 80 või 120 mg (6-17 aastastele) või 160 mg (ainult 10-17 aastastele). Plasmakontsentratsiooni ja vanuse või kehamassi vahel ei olnud selget korrelatsiooni. Lurasidooni farmakokineetika pediatrilistel patsientidel vanuses 6-17 eluaastat on üldiselt võrreldav täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mitte-kliinilised uuringud ei ole näidanud erilist ohtu inimesele. Lurasidooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide, koerte ja ahvidega olid olulised leiud seerumi prolaktiinitaseme tõusust tulenevad tsentraalselt vahendatud endokriinsed muutused. Emaste rottide pikaajalistes korduvtoksilisuse uuringutes seostati seerumi kõrgeid prolaktiinitasemeid toimetega luudele, neerupealistele ja reproduktiivsetele kudedele. Koerte pikaajalises korduvtoksilisuse uuringus seostati seerumi kõrgeid prolaktiinitasemeid toimetega isas- ja emasloomade reproduktiivsetele kudedele.

Rottidel ei mõjutanud lurasidoon isas- ja emasloomade reproduktsiooni suukaudsetes annustes vastavalt 150 ja 0,1 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi ega loote varast arengut suukaudses annuses 15 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi.

Emaste rottide fertiilsuse uuringus põhjustas annuse ≥ 1.5 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi kasutamine innatsükli pikenedamist ja paaritumise hilinemist ning annus 150 mg/kg ööpäevas lurasidoonvesinikkloriidi paaritumis- ja fertiilsusindeksite ning kollaskehade, implantatsioonide ja elusloodete arvu vähenemist. Need toimed tulenesid lurasidoonravile järgnenud hüperprolaktineemiast, mis mõjutas nii innatsükli ja paaritumiskäitumist kui ka kollaskehade püsimist rottide emasloomadel, mille tagajärjel vähenes implantatsioonide ja elusloodete arv. Neid prolaktiiniga seotud toimeid ei loeta inimese reproduktiivsuse suhtes olulisteks.

Ühekordne annus 10 mg/kg lurasidoonvesinikkloriidi tiinetele rottidele põhjustas loodete ekspositsiooni. Annusevahemiku leidmise uuringus tiinete rottidega põhjustas 150 mg/kg päevas lurasidoonvesinikkloriidi loote kasvu aeglustumist ilma teratogeensuse nähtudeta. Lurasidoon ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeenne kontsentratsioonil, mis sarnanes maksimaalsele inimesele soovitatavale annusele (148 mg lurasidooni, mis vastab 160 mg lurasidoonvesinikkloriidile) või oli sellest väiksem.

Imetamise ajal eritus lurasidoon rottide piima.

Lurasidoon ei olnud analüüside kogumis genotoksiline. Hiirte ja rottide kartsinogeensuse uuringus täheldati piimanäärmete ja/või hüpofüüsi kasvujaid, mis tõenäoliselt tulenevad vere prolaktiinitaseme tõusust. Neid leide esineb sageli närilistel, keda ravitakse antipsühhootikumidega, millel on dopamiin D2 blokeeriv toime, ning neid loetakse närilistele spetsiifilisteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tuum

mannitool (E421)
tärklis, eelželatiniseeritud
naatriumkroskarmelloos (E468)
hüpromelloos 2910 (E464)
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

hüpromelloos 2910 (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool 8000
kollane raudoksiid (E172)
indigotiin (E132)
karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 x 1; 28 x 1; 30 x 1; 56 x 1; 60 x 1; 90 x 1 või 98 x 1 tabletti perforatsioonidega üksikannusteks jaotatavates alumiinium-/alumiiniumblistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/913/015-021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21/03/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 18,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lurasidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 18,6 mg lurasidoonile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/913/001 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/002 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/003 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/004 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/005 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/006 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/007 98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Latuda 18.5 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 18,5 mg tabletid
Lurasidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sunovioni logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 37 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lurasidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 37,2 mg lurasidoonile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/913/008 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/009 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/010 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/011 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/012 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/013 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/014 98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Latuda 37 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 37 mg tabletid
Lurasidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sunovioni logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 74 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Lurasidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,5 mg lurasidoonile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/913/015 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/016 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/017 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/018 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/019 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/020 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/913/021 98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Latuda 74 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latuda 74 mg tabletid
Lurasidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sunovioni logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Latuda 18,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Latuda 37 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Latuda 74 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lurasidoon

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Latuda ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Latuda võtmist
3. Kuidas Latudat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Latudat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Latuda ja milleks seda kasutatakse

Latuda sisaldab toimeainena lurasidooni ja kuulub antipsühhootikumideks nimetatavate ravimite rühma. Seda kasutatakse skisofreenia sümptomite raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel. Lurasidoon blokeerib ajus retseptorid, millega seonduvad ained dopamiin ja serotoniin. Dopamiin ja serotoniin on neurotransmitterid (ained, mis võimaldavad närvirakkudel omavahel suhelda), mis on seotud skisofreenia sümptomite tekkega. Neid retseptoreid blokeerides aitab lurasidoon ajutegevust normaliseerida, vähendades skisofreenia sümptomeid.

Skisofreenia on häire, mille sümptomiteks on asjade, mida reaalselt ei ole olemas, kuulmine, nägemine või tunnetamine, ekstsentralsus, ebatavaline kahtlustamine, endassetõmbumine, ebaselge kõne ja käitumine ning emotsionaalne loidus. Selle häirega inimestel võib esineda ka masendust, ärevust, süütunnet või pingesolekut. Seda ravimit kasutatakse teie skisofreeniasümptomite leevendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Latuda võtmist

Ärge kasutage Latudat:

- kui olete lurasidooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui kasutate ravimeid, mis võivad mõjutada lurasidooni taset teie veres, näiteks:
 - seennakkuste ravimid, näiteks itrakonasool, ketokonasool (välja arvatud šampoonina), posakonasool või vorikonasool
 - nakkushaiguste ravimid, näiteks antibiootikum klaritromütsiin või telitromütsiin
 - HIV-ravimid, näiteks kobitsistaat, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir ja sakvinaaviir
 - bokepreviir ja telapreviir (kroonilise maksapõletiku ravimid)

- nefasodoon (depressiooniravim)
- rifampitsiin (tuberkuloosiravim)
- karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (krambiravimid)
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) (taimne depressiooniravim).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Selle ravimi täieliku toime avaldumiseni võib kuluda mitu päeva või isegi nädalaid. Kui teil on selle ravimi kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole.

Enne selle ravimi võtmist või ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga, eelkõige, kui teil on:

- Parkinsoni tõbi või dementsus;
- kunagi diagnoositud haigus, mille sümptomiteks on kõrge kehatemperatuur ja lihasjäikus (nimetatakse ka maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks), või kui teil on kunagi esinenud jäikust, värinaid või liikumishäireid (ekstrapüramidaalsed sümptomid) või keele või näo ebanormaalseid liigutusi (tardiivdüskineesia). Palun arvestage, et ka see ravim võib neid sümptomeid põhjustada;
- südamehaigus või südamehaiguse ravi, mis põhjustab teil kalduvust madalale vererõhule, või perekonnas esineb südame rütmihäireid (sealhulgas QT-intervalli pikenemist);
- esinenud krampe või epilepsiat;
- esinenud vereklompe või kellelgi teie peres on esinenud vereklompe, sest skisofreeniaravimeid on seostatud vereklompide moodustumisega;
- hormoon prolaktiini kõrge tase veres;
- suhkurtõbi või kalduvus selle tekkeks;
- halvenenud neerufunktsioon;
- halvenenud maksafunktsioon;
- kehakaalu tõus;
- vererõhu langus püstitõusmisel, mis võib põhjustada minestust.

Kui teil on mõni nimetatud seisund, öelge seda oma arstile, sest ta võib pidada vajalikuks kohandada teie annust, teid hoolikamalt jälgida või lõpetada ravi Latudaga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aasta vanustel noorukitel andmete puudumise tõttu nende patsientide kohta.

Muud ravimid ja Latuda

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on eriti tähtis, kui te võtate:

- ravimeid, mis samuti toimivad ajule, sest nende toime võib negatiivselt lisanduda Latuda poolt teie ajule avaldatavale toimele;
- vererõhku alandavaid ravimeid, sest see ravim võib samuti vererõhku alandada;
- Parkinsoni tõve ja rahutute jalgade sündroomi ravimeid (nt levodopa), sest see ravim võib nende toimet vähendada;
- tungaltera alkaloidi derivaate sisaldavaid ravimeid (kasutatakse migreeni raviks) ja muid ravimeid, sealhulgas terfenadiini ja astemisooli (kasutatakse heinapalaviku ja muude allergiliste seisundite raviks), tsisapriidi (kasutatakse seedehäirete raviks), pimosiidi (kasutatakse psüühiliste haiguste raviks), kinidiini (kasutatakse südamehaiguste raviks), bepridiili (kasutatakse rindkerevalu raviks).

Öelge oma arstile, kui te kasutate mis tahes nimetatud ravimit, sest arst võib pidada vajalikuks selle ravimi annust muuta teie ravi ajal Latudaga.

Järgmised ravimid võivad suurendada lurasidooni taset teie veres:

- diltiaseem (kõrge vererõhu raviks);

- erütromütsiin (nakkushaiguste raviks);
- flukonasool (seennakkuste raviks);
- verapamiil (kõrge vererõhu või rindkerevalu raviks).

Järgmised ravimid võivad vähendada lurasidooni taset teie veres:

- amprenaviir, efavirens, etraviriin (HIV-nakkuse raviks);
- aprepitant (iivelduse ja oksendamise raviks);
- armodafiniil, modafiniil (unisuse raviks);
- bosentaan (kõrge vererõhu või sõrmehaavandite raviks);
- naftsilliin (nakkuste raviks);
- prednisoon (põletikuliste haiguste raviks);
- rufinamiid (krampide raviks).

Öelge oma arstile, kui te võtate mis tahes nimetatud ravimit, sest teie arst võib pidada vajalikuks muuta Latuda annust.

Latuda koos toidu, joogi ja alkoholiga

Selle ravimi võtmisel tuleb vältida alkoholi tarvitamist. Põhjus on selles, et alkohol võib tugevdada kahjulikku toimet.

Ärge jooge greibimahla selle ravimi võtmise ajal. Greip võib mõjutada selle ravimi toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Te ei tohi võtta seda ravimit raseduse ajal, välja arvatud, kui teie arst on selleks loa andnud.

Kui teie arst otsustab, et võimalik risk sündimata lapsele on ravimist saadavat võimalikku kasu arvestades põhjendatud, jälgib teie arst imikut pärast sündi hoolikalt. Põhjus on selles, et raseduse viimasel trimestril (kolmel viimasel kuul) lurasidooni kasutanud emade vastsündinutel võivad esineda järgmised sümptomid:

- vappumine, lihasjäikus ja/või -nõrkus, unisus, erutatus, hingamishäired ja söömishäired.

Kui teie imikul tekib mis tahes nimetatud sümptom, pöörduge oma arsti poole.

Ei ole teada, kas lurasidoon jõuab rinnapiima. Pidage nõu arstiga, kui imetate või kavatsete imetada last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi kasutamise ajal võib esineda unisust, pearinglust ja nägemishäireid (vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“). Ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid, kuni te olete veendunud, et see ravim ei mõju teile negatiivsel moel.

3. Kuidas Latudat võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav algannus on 37 mg üks kord ööpäevas.

Arst võib teie annust suurendada või vähendada annusevahemikus 18,5 mg kuni 148 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus ei tohi ületada 148 mg üks kord ööpäevas.

Arst määrab teie annuse suuruse, mis võib sõltuda:

- teie ravivastusest annusele;

- teie võimalikest teistest samal ajal kasutatavatest ravimitest (vt lõik 2, „Muud ravimid ja Latuda“)
- teie võimalikust maksa- või neeruhairetest.

Neelake tablett (või tabletid) tervelt alla koos veega, et mitte tunda kibedat maitset. Võtke oma annus regulaarselt iga päev samal ajal, nii on seda lihtsam meele pidada. Võtke seda ravimit koos toiduga või kohe pärast sööki, sest see aitab kehal ravimit omastada ja võimaldab selle toimel paremini avalduda.

Kui te võtate Latudat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit rohkem kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga. Teil võib tekkida unisus, väsimus, ebanormaalsed kehaliigutused, seismis- või kõnnakuhäired, madalast vererõhust põhjustatud pearinglus ja südame rütmihäired.

Kui te unustate Latudat võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui annus jäi vahele, võtke järgmine annus vahelejäädud annusele järgneval päeval. Kui on jäänud vahele kaks või rohkem annust, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te lõpetate Latuda võtmise

Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, kaotate ravimi toime. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui arst pole seda teile öelnud, sest teie sümptomid võivad tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate järgmisi kõrvaltoimeid, **pöörduge kohe meditsiinitöötaja poole:**

- raske allergiline reaktsioon, mis avaldub palaviku, suu, huulte või keele turse, hingelduse, kiheluse, nahalööbe ja mõnikord vererõhu langusena. Neid reaktsioone esineb harva (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st);
- tõsine villiline lööve nahal, suu, silmade ja suguelundite piirkonnas (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- palavik, higistamine, lihaskangus ja teadvusehäired. Need võivad olla maliigse neuroleptilise sündroomi sümptomiteks. Seda reaktsiooni esineb harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st).
- vereklombid veenides, eriti jalgades (sümptomiteks on jala turse, valu ja punetus), mis võivad liikuda veresoonte kaudu kopsudesse ja põhjustada valu rindkeres ja hingamishäireid. Kui märkate mis tahes nimetatud sümptomit, pöörduge kohe meditsiinitöötaja poole.

Võib esineda ka järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- rahutusetunne ja võimetus paigal istuda;
- unisus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- parkinsonism: selle meditsiinilise terminiga kirjeldatakse paljusid sümptomeid, sealhulgas suurenenud süljevoolus või suu vesisus, ilastamine, tõmbused jäsemete painutamisel, aeglased, vähenenud või halvenenud kehaliigutused, näoilme puudumine, lihaste pingsus, kaela jäikus,

lihaskrampid, kiirustades kõndimine väikeste lohistavate sammudega ja tavaliste käeliigutusteta, jätkuv silmapilgutamine laubale koputamise järgselt (häirunud refleks);

- kõnehäired, ebatavalised lihaste liigutused; sümptomite kogum, mida nimetatakse ekstrapüramidaalseteks sümptomiteks ja mis tüüpiliselt hõlmavad lihaste ebatavalisi tahtmatuid ja sihituid liigutusi;
- pearinglus;
- lihasspasmid ja -jäikus;
- iiveldus, oksendamine;
- lööve ja sügelus;
- seedehäire;
- suukuivus või ülemäärane süljevool;
- kõhuvalu;
- unehäired, väsimus, erutatus ja ärevus;
- kehakaalu tõus;
- kreatiinfosfokinaasi (lihastes esinev ensüüm) taseme tõus vereanalüüsis;
- kreatiniini (neerutalitluse näitaja) taseme tõus vereanalüüsis.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- segane kõne;
- hirmuunenäod;
- lihaskrambid;
- liigesvalud;
- kõnnaku häired;
- jäik kehahoid;
- vere prolaktiinitaseme tõus, vere glükoositaseme (veresuhkru) tõus, teatavate maksaensüümide taseme tõus vereanalüüsides;
- vererõhu tõus;
- vererõhu langus püsti tõustes, mis võib põhjustada minestamist;
- südametegevuse kiirenemine;
- nohu;
- kuumahood;
- nägemise ähmastumine;
- isu halvenemine;
- higistamine;
- valu urineerimisel;
- suu, keele ja jäsemete kontrollimatud liigutused (tardiiivdüskineesia);
- vere madal naatriumisaldus, mis võib põhjustada väsimust ja segasust, lihastõmblust, krampe ja koomat (hüponatreemia).

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- rhabdomyolüüs, mis seisneb lihaskiudude lagunemises ja põhjustab lihaskiudude sisu (müoglobiini) eritumist vereringesse, väljendudes lihaskrambid, oksendamine, segasuse, südame ebanormaalse löögisageduse ja rütmihäirete ning võimalik, et ka tumeda uriinina;
- eosinofiilide (üks vere valgeliblede tüüp) arvu suurenemine.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- valgeliblede (võitlevad nakkustega) ja punaliblede (kannavad kehas hapnikku laiali) tasemete vähenemine veres;
- tahtlik enese vigastamine;
- äkki tekkiv ärevustunne;
- unehäire;
- keerlemistunne;
- krambid;
- valu rindkeres;

- ebanormaalsed närviimpulsid südames;
- südametegevuse aeglustumine;
- kõhulahtisus;
- neelamisraskused;
- mao limaskesta ärritus;
- neerupuudulikkus;
- vastsündinutel võivad tekkida järgmised nähud: erutus, lihastoonuse suurenemine või vähenemine, treemor, unisus, hingamis- või söömishäired;
- ebanormaalne rinnanäärmete suurenemine; rinnavalgu, piimaeritus rindadest;
- erektsioonihäired;
- valulikud menstruatsioonid või menstruatsioonide puudumine;
- südamehaigusega seotud äkksurm.

Eakatel dementsusega patsientidel on skisofeeniaravimite kasutamisel täheldatud vähest surmajuhtumite sagenemist võrreldes patsientidega, kes neid ravimeid ei kasuta.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Latudat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast ”EXP” märget. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Latuda sisaldab

- Toimeaine on lurasidoon.
Üks 18,5 mg tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 18,6 mg lurasidoonile.
Üks 37 mg tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 37,2 mg lurasidoonile.
Üks 74 mg tablett sisaldab lurasidoonvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,5 mg lurasidoonile.
- Teised koostisosad on mannitool, eelgeelistatud tärklis, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, magneesiumstearaat (E470b), titaandioksiid (E171), makrogool, kollane raudoksiid (E172) (sisaldub 74 mg tablettides), indigotiin (E132) (sisaldub 74 mg tablettides) ja karnaubavaha (E903).

Kuidas Latuda välja näeb ja pakendi sisu

- Latuda 18,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või valkjad õhukese polümeerikattega ümarad tabletid, millel on pimetrükk “LA”
- Latuda 37 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või valkjad õhukese polümeerikattega ümarad tabletid, millel on pimetrükk “LB”
- Latuda 74 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helerohelised õhukese polümeerikattega ovaalsed tabletid, millel on pimetrükk “LD”.

Latuda õhukese polümeerikattega tablette turustatakse pakendites, milles on 14 x 1; 28 x 1; 30 x 1; 56 x 1; 60 x 1; 90 x 1 või 98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannusteks jaotatavates alumiinium-/alumiiniumblistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügihoa hoidja

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

Tel: +44 (0) 207 821 2899

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügihoa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

Estonia/ Eesti

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

Spain/ España

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

France

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

Croatia/ Hrvatska

Angelini Pharma Österreich GmbH,
Podružnica, za promidžbu Zagreb
Hektorovićevea 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

Netherlands/ Nederland

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

Norway/ Norge

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

Austria/ Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH
Brigittener Lände 50-54
1200 Wien
Tel: + 43 5 9606 0
office@angelini.at

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

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

Romania/ România

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

Slovenia/ Slovenija

Angelini Pharma d.o.o.
Koprska ulica 108 A
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 544 65 79
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

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 & Τροιζηνίας
GR-14564 Νέα Κηφισιά
Τηλ: + 30 210 626 9200
info@angelinipharma.gr

Latvia/ Latvija

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

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

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE
TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet lurasidooni perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Hüponatreemia:

Hüponatreemiat esines kliinilistes uuringutes (5 tõsist ja 13 mittetõsist kõrvaltoimet) ning turuletulekujärgsete teadete kohaselt (13 tõsist ja 12 mittetõsist kõrvaltoimet). Esitatud andmeid kokkuvõtvalt arvesse võttes peab ravimiohutuse riskihindamise komitee hüponatreemia põhjuslikku seost lurasidooni kasutamisega piisavalt tõenäoliseks, mistõttu tuleb hüponatreemiat pidada lurasidooni kõrvaltoimeks esinemissagedusega „aeg-ajalt“.

Ülitundlikkus:

Lähtudes müügiloa hoidja esitatud täiendavatest andmetest nende uuringus osalejate arvu kohta, kellel tekkis ravi ajal üks või mitu ülitundlikkusega seotud kõrvaltoimet, nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee kõrvaltoimete ülitundlikkuse, lööbe ja sügeluse teadmata esinemissageduse muutmisega aeg-ajalt esinevaks ning angioödeemi teadmata esinemissageduse muutmisega harvaks.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Lurasidooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et lurasidooni sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.