

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Latuda 18,5 mg tablett, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 18,6 mg lurasidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Latuda 18,5 mg filmdrasjerte tablett: hvite til off-white, filmdrasjerte, runde tablett på 6 mm merket med "LA".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Latuda er indisert for behandling av schizofreni hos voksne over 18 år.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt startdose for lurasidon er 37 mg én gang daglig. Initial dosetitrering er ikke nødvendig. Det er effektivt i doser fra 37 til 148 mg én gang daglig. Doseøkning skal baseres på legens bedømmelse og observert klinisk respons. Maksimal døgndose bør ikke overskride 148 mg.

Pasienter på doser som er høyere enn 111 mg én gang daglig og som tar pause i behandlingen i mer enn 3 dager, skal starte opp med 111 mg én gang daglig og titreres opp til deres optimale dose. For alle andre doser, kan pasienter starte opp igjen med deres tidligere dose uten behov for opptitrering.

#### *Eldre*

Hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon ( $CrCl \geq 80$  ml/minutt) er doseringsanbefalingene den samme som for voksne med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha redusert nyrefunksjon, kan imidlertid dosejustering være nødvendig i henhold til nyrefunksjonsstatusen deres (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Det er begrenset data tilgjengelig hos eldre pasienter behandlet med høye doser av lurasidon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos eldre pasienter behandlet med Latuda 148 mg. Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter  $\geq 65$  år med høye doser av Latuda.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med moderat (kreatininclearance (CrCl)  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/minutt), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl  $\geq 15$  og  $< 30$  ml/minutt) og terminal nyresykdom (CrCl  $< 15$  ml/minutt), er anbefalt startdose 18,5 mg og maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg én gang daglig. Latuda bør ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom med mindre den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen. Hvis det brukes ved terminal nyresykdom, anbefales klinisk overvåking.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering anbefales ved moderat (Child Pugh klasse B) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C). Anbefalt startdose er 18,5 mg. Maksimal døgndose hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør ikke overskride 74 mg og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke overskride 37 mg daglig.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lurasidon hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefaling kan gis.

#### *Dosejustering på grunn av interaksjoner*

En startdose på 18,5 mg anbefales og maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg daglig i kombinasjon med moderate CYP3A4-hemmere. Dosejustering kan være nødvendig i kombinasjon med milde og moderate CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5). For sterke CYP3A4-hemmere og -induktorer se pkt. 4.3.

#### *Bytte mellom antipsykotiske legemidler*

På grunn av forskjellige farmakodynamiske og farmakokinetiske profiler mellom de ulike antipsykotiske legemidlene, er det nødvendig med oppsyn av lege når bytte til et annet antipsykotisk legemiddel anses medisinsk hensiktsmessig.

#### Administrasjonsmåte

Latuda filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Skal tas én gang daglig sammen med et måltid. Hvis det tas uten mat antas det at eksponering for lurasidon blir signifikant lavere enn når det tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Tablettene skal svelges hele for å maskere den bitre smaken. Tablettene bør tas til samme tidspunkt hver dag for å bedre compliance.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig inntak av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter bør overvåkes nøye i hele denne perioden.

#### Selv mord

Forekomst av selvmordsrelatert adferd følger psykotiske lidelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling. Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

### Parkinsons sykdom

Ved forskrivning til pasienter med Parkinsons sykdom, kan antipsykotiske legemidler forverre de underliggende parkinsonssymptomene. Leger bør derfor veie risikoen opp mot nytten ved forskrivning av lurasidon til pasienter med Parkinsons sykdom.

### Ekstrapyramidale symptomer

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med ekstrapyramidale reaksjoner inklusiv rigiditet, tremor, maskelignende ansikt, dystonier, sikling, lut holdning og unormal gange. I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter med schizofreni var det en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer etter behandling med lurasidon sammenlignet med placebo.

### Tardiv dyskinesi

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi karakterisert ved ufrivillige rytmiske bevegelser, særlig i tunge og/eller ansikt. Hvis tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, bør seponering av alle antipsykotika, inklusiv lurasidon vurderes.

### Hjerte-karsykdommer/QT-forlengelse

Forsiktighet bør utvises når lurasidon forskrives til pasienter med kjent hjerte-karsykdom eller forekomst av forlenget QT-intervall i familien, hypokalemi og ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet.

### Kramper

Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere kramper eller andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

### Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

Malignt nevroleptikasyndrom, kjennetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økt kreatinfosfokinase nivå i serum har vært rapportert å forekomme med antipsykotika inklusiv lurasidon. Ytterligere tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. I slike tilfeller skal alle antipsykotika, inklusiv lurasidon seponeres.

### Eldre pasienter med demens

Lurasidon er ikke studert hos eldre pasienter med demens.

### Generell dødelighet

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier hadde eldre pasienter med demens, behandlet med andre atypiske antipsykotika, inklusiv risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo.

### Cerebrovaskulære bivirkninger

I den demente populasjonen er det i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier sett en ca. 3-ganger så stor risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med noen atypiske antipsykotika som risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens som har risikofaktorer for slag.

### Venøs tromboembolisme

Venøs tromboembolisme (VTE) har vært rapportert ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktor for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med lurasidon og hensiktsmessige forholdsregler tas.

### Hyperprolaktinemi

Lurasidon øker nivået av prolaktin på grunn av antagonisme av dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer.

### Vektøkning

Vektøkning er observert ved bruk av antipsykotika. Klinisk overvåking av vekt anbefales.

### Hyperglykemi

Sjeldne tilfeller av glukoserelaterte bivirkninger, som økning i blodglukose, har vært rapportert i kliniske studier med lurasidon. Egnede klinisk overvåking anbefales hos pasienter med diabetes og hos pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus.

### Ortostatisk hypotensjon/synkope

Lurasidon kan forårsake ortostatisk hypotensjon, muligens på grunn av dets  $\alpha 1$ -adrenerge reseptorantagonisme. Overvåking av ortostatiske vitale tegn bør vurderes hos pasienter som er utsatte for hypotensjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er anbefalt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom. Bruk hos pasienter med terminal nyresykdom er ikke undersøkt og lurasidon skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom med mindre den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen. Hvis lurasidon brukes hos pasienter med terminal nyresykdom, anbefales klinisk overvåking (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering anbefales hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2). Forsiktighet utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Interaksjon med grapefruktjuice

Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

På grunn av de primære sentralnervøse effekter av lurasidon, bør lurasidon brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol.

Forsiktighet anbefales ved bruk av lurasidon sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, noen andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin).

### Farmakokinetiske interaksjoner

Samtidig inntak av lurasidon og grapefruktjuice er ikke undersøkt. Grapefruktjuice hemmer CYP3A4 og kan øke serumkonsentrasjonen av lurasidon. Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon.

### Andre legemidlers påvirkning på lurasidon

Lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer. Lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 metaboliseres primært av CYP3A4.

### *CYP3A4-hemmere*

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se pkt. 4.3).

Samtidig inntak av lurasidon og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol resulterte i 9 og 6 ganger høyere eksponering for henholdsvis lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283.

Samtidig inntak av lurasidon med legemidler som hemmer CYP3A4 moderat (f.eks. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kan øke eksponeringen for lurasidon. Moderate hemmer av CYP3A4 anslås å resultere i en 2-5 høyere eksponering for CYP3A4-substrater (se pkt. 4.2).

Samtidig inntak av lurasidon og diltiazem (langsom frisetting), en moderat CYP3A3-hemmer, resulterte i henholdsvis 2,2 og 2,4 høyere eksponering for lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 (se pkt. 4.2). Bruk av diltiazemformuleringer med øyeblikkelig frisetting kan resultere i en større økning i lurasidons eksponering.

#### *CYP3A4-induktorer*

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-induktorer (f. eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.3).

Samtidig inntak av lurasidon og den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin resulterte i 6 ganger lavere eksponering for lurasidon.

Samtidig inntak av lurasidon og svake (f.eks. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller moderate (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) CYP3A4-induktorer forventes å gi < 2 ganger lavere eksponering for lurasidon og i opptil 2 uker etter seponering av svake eller moderate CYP3A4-induktorer.

Når lurasidon tas samtidig med svake eller moderate CYP3A4-induktorer, er det nødvendig å overvåke effekten av lurasidon nøye og justere dosen om nødvendig.

#### *Transportere*

Lurasidon er substrat for P-gp og BCRP *in vitro* og *in vivo*-relevansen for dette er uklar. Samtidig inntak av lurasidon og P-gp- og BCRP-hemmere kan øke eksponeringen for lurasidon.

#### Påvirkningen av lurasidon på andre legemidler

Samtidig inntak av lurasidon og midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, resulterte i < 1,5 ganger høyere eksponering for midazolam. Overvåking anbefales når lurasidon og CYP3A4-substrater som er kjent for å ha et smalt terapeutisk vindu (f.eks. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) tas samtidig.

Samtidig inntak av lurasidon og digoksin (et P-gp-substrat) økte ikke eksponeringen for digoksin og økte bare  $C_{max}$  noe (1,3 ganger). Det anses derfor at lurasidon og digoksin kan tas samtidig. Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transporteren P-gp og den kliniske betydningen av hemming av P-gp i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig inntak av P-gp-substratet dabigatraneteksilat kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av dabigatran.

Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transporteren BCRP og den kliniske betydningen av hemming av BCRP i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig inntak av BCRP-substrater kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av disse substratene.

Samtidig inntak av lurasidon og litium indikerer en ubetydelig effekt av litium på farmakokinetikken til lurasidon. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon ved samtidig inntak av litium. Lurasidon påvirker ikke konsentrasjonen av litium.

En klinisk interaksjonsstudie har undersøkt effekten av lurasidon hos pasienter som tok orale antikonseptiva inklusiv norgestimat og etinyløstradiol. Studien indikerte at lurasidon ikke hadde noen klinisk eller statistisk effekt av betydning på farmakokinetikken til antikonseptiva eller nivå av seksualhormonbindende globulin. Lurasidon kan derfor tas samtidig med orale antikonseptiva.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av lurasidon hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekt på graviditet, embryo/føtal utvikling, fødsel og postnatal utvikling (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Lurasidon skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert lurasidon) i løpet av tredje trimester har risiko for å få bivirkninger som ekstrapyramidale bivirkninger og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller sugeproblemer. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

### Amming

Lurasidon ble skilt ut i morsmelk hos rotter under diegiving (se pkt. 5.3). Det er ukjent om lurasidon eller de metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming hos kvinner som får Latuda skal bare vurderes dersom den potensielle nytten av behandling rettferdiggjør den potensielle risikoen for barnet.

### Fertilitet

Dyrestudier har vist en rekke effekter på fertilitet, hovedsakelig forbundet med økning i prolaktin, som ikke anses å være relevant for human reproduksjon (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lurasidon har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot å betjene farlige maskiner, inkludert motorkjøretøy, inntil de er relativt sikre på at lurasidon ikke påvirker dem ugunstig (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til lurasidon er undersøkt i doser på 18,5-148 mg i kliniske studier hos pasienter med schizofreni behandlet i inntil 52 uker og etter markedsføring. De vanligste bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) var akatisi og søvnighet, som var doserelatert opptil 111 mg.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på samlede data og er oppført etter organklasser og med foretrukket terminologi. Forekomsten av bivirkningsrapporter i kliniske studier listes opp med frekvensene svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori presenteres bivirkningene etter avtakende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1**

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Nasofaryngitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Eosinofili	Leukopeni****, nøytropeni****, anemi****
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning	Nedsatt appetitt, økt blodglukose Hyponatremi		
Psykiatriske lidelser		Insomnia, agitasjon, angst, rastløshet	Mareritt, katatoni		Selvmondsrelatert adferd****, panikkanfall****, søvnforstyrrelser****
Nevrologiske sykdommer	Akatisi, somnolens*	Parkinsonisme**, svimmelhet, dystoni***, dyskinesi	Letargi, dysartri Tardive dyskinesier	Malignt nevroleptika-syndrom (MNS)	Kramper****
Øyesykdommer			Tåkesyn		
Hjertesykdommer			Takykardi		Angina****, AV-blokk grad 1****, bradykardi****
Sykdommer i øre og labyrint					Vertigo****
Karsykdommer			Hypertensjon, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, hetetokter, økning i blodtrykk		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, dyspepsi, hypersekresjon av spytt, munntørrhet, smerter i øvre del av magen, ubehag i magen	Flatulens		Diarré****, dysfagi****, Gastritt****
Sykdommer i lever og galleveier			Økning i alaninamino-transferase		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus	Hyperhidrose	Angioødem	Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelstivhet, økning i kreatinfosfokinase i blodet	Leddstivhet, myalgi, nakkesmerter, ryggsmertor	Rabdomyolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier		Økning i serumkreatinin	Dysuri		Nyresvikt****



Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Graviditet, peripartale og perinatale lidelser					Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Økning i prolaktin i blod		Brystforstørrelse****, brystmerter****, galaktore****, erektil dysfunksjon****, amenore****, dysmenore****
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse	Gange-forstyrrelser		Plutselig død som kan tilskrives underliggende hjerte-karsykdom observert under det kliniske utviklingsprogrammet****

\*Somnolens inkluderer hypersomni, hypersomnolens, sedasjon og somnolens

\*\*Parkinsonisme inkluderer bradykinesi, tannhjulrigiditet, sikling, ekstrapyramidale forstyrrelser, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonisme, psykomotorisk retardasjon og tremor

\*\*\*Dystoni inkluderer dystoni, okulogyr krise, oromandibulær dystoni, spasmer i tungen, tortikollis, og trismus.

\*\*\*\*Bivirkninger oppdaget i kontrollerte og ukontrollerte studier i fase 2 og 3, forekomsten er imidlertid for lav til å estimere frekvens

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Klinisk alvorlige tilfeller av hud- og andre hypersensitivitetsreaksjoner i forbindelse med lurasidonbehandling, inklusiv noen rapporter om Stevens-Johnsons syndrom, er rapportert etter markedsføring.

#### *Bivirkninger av interesse for klassen*

*Ekstrapyramidale symptomer:* I de placebokontrollerte korttidsstudiene var forekomsten av bivirkninger forbundet med ekstrapyramidale symptomer, unntatt akatysi og rastløshet, 13,5 % hos de som var behandlet med lurasidon versus 5,8 % for de som fikk placebo. Forekomsten av akatysi hos de som fikk lurasidon var 12,9 % versus 3,0 hos de som fikk placebo.

*Dystoni:* Symptomer på dystoni, langvarige unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan forekomme hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandling. Symptomer på dystoni omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet, med høypotente og med høyere doser av førstegenerasjons antipsykotika. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

*Venøs tromboembolisme:* Tilfeller av venøs tromboembolisme inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose har vært rapportert for antipsykotika. Frekvens ukjent.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot for lurasidon. Egnede støttende behandling bør derfor igangsettes og nøye medisinsk overvåking og monitorering bør fortsette til pasienten er restituert. Kardiovaskulær overvåking bør startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Hvis antiarytmisk behandling gis, er det en teoretisk risiko for at disopyramid, prokainamid og kinidin forlenger QT-intervallet når det gis til pasienter med akutt overdosering av lurasidon. På lignende måte kan bretyliums alfablokkerende egenskaper være additive til lurasidons, noe som kan resultere i problematisk hypotensjon.

Ved hypotensjon og sirkulatorisk kollaps gis egnet behandling. Adrenalin og dopamin, eller andre sympatikomimetika med betaagonistaktivitet, skal ikke brukes, siden betastimulering kan forverre hypotensjon i forbindelse med lurasidonindusert alfablokade. Ved tilfeller av alvorlige ekstrapyramidale symptomer, bør antikolinerge legemidler gis.

Magetømming (etter intubasjon hvis pasienten er bevisstløs) og administrasjon av aktivt kull sammen med et lakserende legemiddel bør vurderes.

Muligheten for sløvhet, kramper eller dystoniske reaksjoner i hode og nakke etter overdosering kan fremkalle risiko for aspirasjon ved provosert emesis.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika. ATC-kode: N05AE05

#### Virkningsmekanisme

Lurasidon blokkerer selektivt dopaminerge og monoaminerge effekter. Lurasidon bindes sterkt til dopaminerge D2- og serotonerge 5-HT<sub>2A</sub> og 5-HT<sub>7</sub>-reseptorer med høy bindingsaffinitet på henholdsvis 0,0994, 0,47 og 0,495 nM. Lurasidon gir også partiell agonisme av 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer med en bindingsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon bindes ikke til histaminerge eller muskarine reseptorer.

Virkningsmekanismen for den mindre aktive metabolitten ID-14283 er den samme som for lurasidon.

Lurasidon i doseområdet 9 til 74 mg (10-80 mg lurasidonhydroklorid) administrert til friske individer ga en doseavhengig reduksjon i bindingen av 11C-rakloprid, en D<sub>2</sub>-/D<sub>3</sub>-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positronemisjonstomografi.

#### Farmakodynamiske effekter

I de kliniske hovedstudiene, ble lurasidon administrert i doser på 37-148 mg lurasidon (tilsvarende 40-160 mg lurasidohydroklorid).

#### *Klinisk effekt*

Effekten av lurasidon ved behandling av schizofreni ble demonstrert i fem, placebokontrollerte, dobbeltblinde, 6-ukers multisenter-studier med pasienter som tilfredsstilte de diagnostiske kriteriene (DSM-IV) for schizofreni. Lurasidondosene varierte i de fem studiene, og var mellom 37 til 148 mg lurasidon (tilsvarende 40-160 mg lurasidohydroklorid) én gang daglig. I korttidsstudiene var det primære endepunktet definert som gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 6 i den totale skåren på PANSS-skalaen (Positive and Negative Syndrome Scale), en validert metode bestående av fem faktorer som vurderer positive symptomer, negative symptomer, tankeforstyrrelser, ukontrollert

fiendtlighet/oppstemthet og angst/depresjon. Lurasidon viste bedre effekt enn placebo i fase III-studiene (se tabell 2). Lurasidon viste signifikant forskjell fra placebo så tidlig som dag 4. I tillegg var lurasidon bedre enn placebo på det predefinerte sekundære endepunktet Clinical Global Impression – Sverity (CGI-S) skalaen. Effekt ble også bekreftet i en sekundær behandlingsresponsanalyse (definert som  $\geq 30\%$  reduksjon fra utgangspunktet i PANSS totalskår).

## Tabell 2

Schizofrenistudier: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) totalskår - Endringer fra utgangspunktet uke 6 – MMRM for studiene D1050229, D1050231 og D1050233: Intent-to-Treat-analyse

Studiestatistikk	Placebo	Lurasidondose (b) (c)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Gjennomsnittlig baseline (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-verdi	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Gjennomsnittlig baseline (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS gjennomsnittlig (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-verdi	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Studie D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Gjennomsnittlig baseline (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS gjennomsnittlig (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-verdi	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olanzapin 15 mg i Studie D1050231, quetiapin depot 600 mg i Studie D1050233.

N er antall pasienter per modell.

(b) p-verdier for lurasidon vs. placebo var justert for multiple sammenligninger. P-verdier for olanzapin og quetiapin depot vs. placebo var ujustert.

(c) Lurasidondoser på 37, 74, 111 og 148 mg tilsvarer 40, 80, 120 og 180 mg lurasidonhydroklorid

I korttidsstudiene ble det ikke observert noen overensstemmende dose-responskorrelasjon.

Langtids vedlikeholdseffekt av lurasidon (37 til 148 mg lurasidon én gang daglig (tilsvarende 40-160 mg lurasidonhydroklorid)) ble demonstrert i en 12-måneders "non-inferiority"-studie med quetiapin depot (200 til 800 mg én gang daglig). Lurasidon var "non-inferior" til quetiapin depot med hensyn til tid til tilbakefall av schizofreni. Lurasidon hadde en liten økning fra baseline i måned 12 i kroppsvekt og kroppsmasseindeks (gjennomsnittlig (SD): henholdsvis 0,73 (3,36) kg og 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>) sammenlignet med quetiapin depot (henholdsvis 1,23 (4,56) kg og 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>). Generelt hadde lurasidon en ubetydelig effekt på vekt og andre metabolske parametre som totalt nivå av kolesterol, triglyserider og glukose.

I en langsiktig sikkerhetsstudie ble klinisk stabile pasienter behandlet med lurasidon 37-111 mg (tilsvarende 40-120 mg lurasidonhydroklorid) eller risperidon 2-6 mg. I denne studien var tilbakefallsraten over en 12-månedersperiode 20 % for lurasidon og 16 % for risperidon. Forskjellen var nesten, men ikke helt statistisk signifikant.

I en langtidsstudie designet for å utrede vedlikeholdseffekt, var lurasidon mer effektiv enn placebo med hensyn til å opprettholde symptomkontroll og forsinke tilbakefall av schizofreni. Etter å ha vært behandlet med lurasidon for akutte episoder og stabilisert i minimum 12 uker, ble pasienter dobbeltblindet randomisert til enten å fortsette med lurasidon eller placebo inntil de fikk tilbakefall av schizofrene symptomer. I den primære analysen av tid til tilbakefall hvor pasienter som trakk seg uten tilbakefall ble sensurert når de trakk seg, viste pasienter som fikk lurasidon en signifikant lenger tid til tilbakefall sammenlignet med pasienter som fikk placebo ( $p=0,039$ ). Kaplan-Meier-estimaterne på sannsynlighet for tilbakefall ved uke 28 var 42,2 % for lurasidon og 51,2 % for placebo. Sannsynligheten for avbrytelse uansett årsak ved uke 28 var 58,2 % for lurasidon og 69,9 % for placebo ( $p=0,072$ ).

### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lurasidon i én eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved schizofreni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lurasidon når høyeste serumkonsentrasjon innen 1-3 timer.

En matpåvirkningsstudie viste at lurasidon administrert med mat økte gjennomsnittlig  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis cirka 2-3 ganger og 1,5-2 ganger sammenlignet med nivåer observert ved faste.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 6000 liter etter administrasjon av 37 mg lurasidon (tilsvarende 40 mg lurasidonhydroklorid). Lurasidon bindes i høy grad til serumproteiner (99 %).

### Biotransformasjon

Lurasidon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. De viktigste biotransformasjonsveiene er oksidativ N-dealkylering, hydroksylering av norbornanringer og S-oksidasjon.

Lurasidon metaboliseres til to aktive metabolitter (ID-14283 og ID-14326) og to ikke-aktive metabolitter (ID-20219 og ID-20220). Lurasidon og metabolittene ID-14283, ID-14326, ID-20219 og ID-20220 samsvarer med henholdsvis cirka 11,4, 4,1, 0,4 og 11 % av serum radioaktivitet.

CYP3A4 er hovedenzymet ansvarlig for metabolisme av den aktive metabolitten ID-14283. Lurasidon og dets aktive metabolitt ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer.

Basert på *in vitro*-studier er lurasidon ikke substrat for CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP2E1-enzymene.

Lurasidon viste *in vitro* ingen direkte, eller svak hemming (direkte eller tidsavhengig) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) av cytokrom P-450-enzymene (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Basert på disse data, forventes lurasidon ikke å påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrat for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. For administrasjon av legemidler som er substrat for CYP3A4 med smalt terapeutisk vindu, se pkt. 4.5.

Lurasidon er et *in vitro*-substrat for transportproteinene P-gp og BCRP. Lurasidon gjennomgår ikke aktivt opptak via OATP1B1 eller OATP1B3.

Lurasidon hemmer P-gp, BCRP og OCT1 *in vitro* (se pkt. 4.5). Lurasidon forventes ikke å ha klinisk relevant hemmende potensial på transporterne OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP basert på *in vitro*-data.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av lurasidon var eliminasjonshalveringstiden 20-40 timer. Etter oral administrasjon av en radiomerket dose, ble cirka 67 % gjenfunnet i feces og 19 % i urin. Urin inneholdt for det meste en rekke metabolitter med minimal renal utskillelse av den opprinnelige forbindelsen.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til lurasidon er doseproporsjonal innenfor en total daglig dose på 18,5 mg til 148 mg (tilsvarende 20-160 mg lurasidonhydroklorid). Steady-state konsentrasjoner av lurasidon oppnås innen 7 dager etter oppstart.

### Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

Det finnes begrenset med data hos friske individer  $\geq 65$  år. Samlede data viser tilsvarende eksponering som hos individer  $\leq 65$  år. En økning i eksponering hos eldre kan imidlertid forventes hvis de har nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse A, B og C, med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,7 og 3 ganger.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 ganger. Individer med terminal nyresykdom ( $\text{CrCl} < 15$  ml/minutt) er ikke undersøkt.

#### *Kjønn*

Det var ingen klinisk relevante forskjeller mellom kjønn på farmakokinetikken til lurasidon i en farmakokinetisk analyse av pasienter med schizofreni.

#### *Rase*

Det var ingen klinisk relevante forskjeller på farmakokinetikken til lurasidon i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter med schizofreni. Det ble observert at asiatiske pasienter hadde 1,5 ganger høyere eksponering for lurasidon enn kaukasiske pasienter.

#### *Røyking*

Basert på *in vitro*-studier av humane leverenzymene, er lurasidon ikke substrat for CYP1A2. Røyking skal derfor ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til lurasidon.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter er undersøkt hos 49 barn i alderen 6-12 år, og hos 56 ungdommer i alderen 13-17 år. Lurasidon ble gitt som lurasidonhydroklorid i daglige doser på enten 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (10-17 år utelukkende) i 7 dager. Det var ingen klar sammenheng mellom plasmaeksponering og alder eller kroppsvekt. Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter i alderen 6-17 år var generelt sett sammenlignbar med det som er sett hos voksne.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Hovedfunnene i toksisitetstester ved gjentatt dosering av lurasidon var sentralmedierte endokrine endringer som et resultat av økning av serumprolaktin hos rotter, hunder og aper. Høyt serumprolaktinnivå i en langtidsstudie med gjentatt dosering hos hunnrotter var forbundet med effekter på ben, binyrekjertler og reproduktivt vev.

Lurasidon hadde ingen effekt på reproduksjon hos hann- og hunnrotter ved doser på henholdsvis 150 og 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, eller på tidlig embryonal utvikling ved en dose på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på hunnrotter resulterte i forlenget østrussyklus og forsinket kopulasjon ved 1,5 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, mens kopulasjon, fertilitet, antall gule legemer, implantasjoner og levende fostre ble redusert med 150 mg/dag lurasidonhydroklorid. Disse effektene skyldes hyperprolaktinemi etter lurasidonbehandling, som påvirker østrussyklusen og parringsadferd samt vedlikehold av gult legeme hos hunnrotter, som resulterte i redusert implantasjon og antall levende fostre. Disse prolaktinrelaterte effektene er ikke ansett å være relevant for human reproduksjon.

En enkeltdose på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid til drektige rotter resulterte i føtal eksponering. I en doseområdestudie med drektige rotter forårsaket 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid føtal vekstretardasjon uten tegn på fosterskadende effekt. Lurasidon var ikke fosterskadende hos rotter eller kaniner ved en eksponering lik eller under den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (148 mg lurasidon tilsvarende 160 mg lurasidonhydroklorid).

Lurasidon ble utskilt i melk hos rotter under diegiving.

Lurasidon var ikke gentoksisk i en rekke tester. Tumorer i melkekjertler og/eller hypofysen ble observert i karsinogenitetsstudier hos mus og rotter, sannsynligvis på grunn av økt prolaktinnivå i blodet. Disse funnene er vanlige hos gnagere behandlet med antipsykotika med dopamin D2-blokkerende aktivitet og anses som gnagerspesifikke.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Kjerne

Mannitol (E421)

Stivelse, pregelatinisert

Krysskarmellosenatrium (E468)

Hypromellose 2910 (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Tablettdrasjering

Hypromellose 2910 (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 8000

Karnaubavoks (E903)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Kartonger inneholder 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 tabletter i aluminium/aluminium perforert endoseblister.

Ikke alle pakkingsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/14/913/001-007

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2014

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Latuda 37 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 37,2 mg lurasidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Latuda 37 mg filmdrasjerte tabletter: hvite til off-white, filmdrasjerte, runde taletter på 8 mm merket med "LB".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Latuda er indisert for behandling av schizofreni hos voksne over 18 år.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt startdose for lurasidon er 37 mg én gang daglig. Initial dosetitrering er ikke nødvendig. Det er effektivt i doser fra 37 til 148 mg én gang daglig. Doseøkning skal baseres på legens bedømmelse og observert klinisk respons. Maksimal døgndose bør ikke overskride 148 mg.

Pasienter på doser som er høyere enn 111 mg én gang daglig og som tar pause i behandlingen i mer enn 3 dager, skal starte opp med 111 mg én gang daglig og titreres opp til deres optimale dose. For alle andre doser, kan pasienter starte opp igjen med deres tidligere dose uten behov for opptitrering.

#### *Eldre*

Hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon ( $CrCl \geq 80$  ml/minutt) er doseringsanbefalingene den samme som for voksne med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha redusert nyrefunksjon, kan imidlertid dosejustering være nødvendig i henhold til nyrefunksjonsstatusen deres (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Det er begrenset data tilgjengelig hos eldre pasienter behandlet med høye doser av lurasidon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos eldre pasienter behandlet med Latuda 148 mg. Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter  $\geq 65$  år med høye doser av Latuda.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.



Hos pasienter med moderat (kreatininclearance (CrCl)  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/minutt), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl  $\geq 15$  og  $< 30$  ml/minutt) og terminal nyresykdom (CrCl  $< 15$  ml/minutt), er anbefalt startdose 18,5 mg og maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg én gang daglig. Latuda bør ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom med mindre den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen. Hvis det brukes ved terminal nyresykdom, anbefales klinisk overvåking.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering anbefales ved moderat (Child Pugh klasse B) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C). Anbefalt startdose er 18,5 mg. Maksimal døgndose hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør ikke overskride 74 mg og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke overskride 37 mg daglig.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lurasidon hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefaling kan gis.

#### *Dosejustering på grunn av interaksjoner*

En startdose på 18,5 mg anbefales og maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg daglig i kombinasjon med moderate CYP3A4-hemmere. Dosejustering kan være nødvendig i kombinasjon med milde og moderate CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5). For sterke CYP3A4-hemmere og -induktorer se pkt. 4.3.

#### *Bytte mellom antipsykotiske legemidler*

På grunn av forskjellige farmakodynamiske og farmakokinetiske profiler mellom de ulike antipsykotiske legemidlene, er det nødvendig med oppsyn av lege når bytte til et annet antipsykotisk legemiddel anses medisinsk hensiktsmessig.

#### Administrasjonsmåte

Latuda filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Skal tas én gang daglig sammen med et måltid. Hvis det tas uten mat antas det at eksponering for lurasidon blir signifikant lavere enn når det tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Tablettene skal svelges hele for å maskere den bitre smaken. Tablettene bør tas til samme tidspunkt hver dag for å bedre compliance.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig inntak av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter bør overvåkes nøye i hele denne perioden.

#### Selv mord

Forekomst av selvmordsrelatert adferd følger psykotiske lidelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling. Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

### Parkinsons sykdom

Ved forskrivning til pasienter med Parkinsons sykdom, kan antipsykotiske legemidler forverre de underliggende parkinsonssymptomene. Leger bør derfor veie risikoen opp mot nytten ved forskrivning av lurasidon til pasienter med Parkinsons sykdom.

### Ekstrapyramidale symptomer

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med ekstrapyramidale reaksjoner inklusiv rigiditet, tremor, maskelignende ansikt, dystonier, sikling, lut holdning og unormal gange. I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter med schizofreni var det en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer etter behandling med lurasidon sammenlignet med placebo.

### Tardiv dyskinesi

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi karakterisert ved ufrivillige rytmiske bevegelser, særlig i tunge og/eller ansikt. Hvis tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, bør seponering av alle antipsykotika, inklusiv lurasidon vurderes.

### Hjerte-karsykdommer/QT-forlengelse

Forsiktighet bør utvises når lurasidon forskrives til pasienter med kjent hjerte-karsykdom eller forekomst av forlenget QT-intervall i familien, hypokalemi og ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet.

### Kramper

Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere kramper eller andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

### Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

Malignt nevroleptikasyndrom, kjennetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økt kreatinfosfokinasenivå i serum har vært rapportert å forekomme med antipsykotika inklusiv lurasidon. Ytterligere tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. I slike tilfeller skal alle antipsykotika, inklusiv lurasidon seponeres.

### Eldre pasienter med demens

Lurasidon er ikke studert hos eldre pasienter med demens.

### Generell dødelighet

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier hadde eldre pasienter med demens, behandlet med andre atypiske antipsykotika, inklusiv risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo.

### Cerebrovaskulære bivirkninger

I den demente populasjonen er det i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier sett en ca. 3-ganger så stor risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med noen atypiske antipsykotika som risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens som har risikofaktorer for slag.

### Venøs tromboembolisme

Venøs tromboembolisme (VTE) har vært rapportert ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktor for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med lurasidon og hensiktsmessige forholdsregler tas.

### Hyperprolaktinemi

Lurasidon øker nivået av prolaktin på grunn av antagonisme av dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer.

### Vektøkning

Vektøkning er observert ved bruk av antipsykotika. Klinisk overvåking av vekt anbefales.

### Hyperglykemi

Sjeldne tilfeller av glukoserelaterte bivirkninger, som økning i blodglukose, har vært rapportert i kliniske studier med lurasidon. Egnede klinisk overvåking anbefales hos pasienter med diabetes og hos pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus.

### Ortostatisk hypotensjon/synkope

Lurasidon kan forårsake ortostatisk hypotensjon, muligens på grunn av dets  $\alpha$ 1-adrenerge reseptorantagonisme. Overvåking av ortostatiske vitale tegn bør vurderes hos pasienter som er utsatte for hypotensjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er anbefalt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom. Bruk hos pasienter med terminal nyresykdom er ikke undersøkt og lurasidon skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom med mindre den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen. Hvis lurasidon brukes hos pasienter med terminal nyresykdom, anbefales klinisk overvåking (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering anbefales hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2). Forsiktighet utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Interaksjon med grapefruktjuice

Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

På grunn av de primære sentralnervøse effekter av lurasidon, bør lurasidon brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol.

Forsiktighet anbefales ved bruk av lurasidon sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, noen andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin).

### Farmakokinetiske interaksjoner

Samtidig inntak av lurasidon og grapefruktjuice er ikke undersøkt. Grapefruktjuice hemmer CYP3A4 og kan øke serumkonsentrasjonen av lurasidon. Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon.

### Andre legemidlers påvirkning på lurasidon

Lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer. Lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 metaboliseres primært av CYP3A4.

### *CYP3A4-hemmere*

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se pkt. 4.3).

Samtidig inntak av lurasidon og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol resulterte i 9 og 6 ganger høyere eksponering for henholdsvis lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283.

Samtidig inntak av lurasidon med legemidler som hemmer CYP3A4 moderat (f.eks. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kan øke eksponeringen for lurasidon. Moderate hemmer av CYP3A4 anslås å resultere i en 2-5 høyere eksponering for CYP3A4-substrater (se pkt. 4.2).

Samtidig inntak av lurasidon og diltiazem (langsom frisetting), en moderat CYP3A3-hemmer, resulterte i henholdsvis 2,2 og 2,4. høyere eksponering for lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 (se pkt. 4.2). Bruk av diltiazemformuleringer med øyeblikkelig frisetting kan resultere i en større økning i lurasidons eksponering.

#### *CYP3A4-induktorer*

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-induktorer (f. eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.3).

Samtidig inntak av lurasidon og den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin resulterte i 6 ganger lavere eksponering for lurasidon.

Samtidig inntak av lurasidon og svake (f.eks. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller moderate (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) CYP3A4-induktorer forventes å gi < 2 ganger lavere eksponering for lurasidon og i opptil 2 uker etter seponering av svake eller moderate CYP3A4-induktorer.

Når lurasidon tas samtidig med svake eller moderate CYP3A4-induktorer, er det nødvendig å overvåke effekten av lurasidon nøye og justere dosen om nødvendig.

#### *Transportere*

Lurasidon er substrat for P-gp og BCRP *in vitro* og *in vivo*-relevansen for dette er uklar. Samtidig inntak av lurasidon og P-gp- og BCRP-hemmere kan øke eksponeringen for lurasidon.

#### Påvirkningen av lurasidon på andre legemidler

Samtidig inntak av lurasidon og midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, resulterte i < 1,5 ganger høyere eksponering for midazolam. Overvåking anbefales når lurasidon og CYP3A4-substrater som er kjent for å ha et smalt terapeutisk vindu (f.eks. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) tas samtidig.

Samtidig inntak av lurasidon og digoksin (et P-gp-substrat) økte ikke eksponeringen for digoksin og økte bare  $C_{max}$  noe (1,3 ganger). Det anses derfor at lurasidon og digoksin kan tas samtidig. Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transporteren P-gp og den kliniske betydningen av hemming av P-gp i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig inntak av P-gp-substratet dabigatraneteksilat kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av dabigatran.

Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transporteren BCRP og den kliniske betydningen av hemming av BCRP i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig inntak av BCRP-substrater kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av disse substratene.

Samtidig inntak av lurasidon og litium indikerer en ubetydelig effekt av litium på farmakokinetikken til lurasidon. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon ved samtidig inntak av litium. Lurasidon påvirker ikke konsentrasjonen av litium.

En klinisk interaksjonsstudie har undersøkt effekten av lurasidon hos pasienter som tok orale antikonseptiva inklusiv norgestimat og etinyløstradiol. Studien indikerte at lurasidon ikke hadde noen klinisk eller statistisk effekt av betydning på farmakokinetikken til antikonseptiva eller nivå av seksualhormonbindende globulin. Lurasidon kan derfor tas samtidig med orale antikonseptiva.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av lurasidon hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekt på graviditet, embryo/føtal utvikling, fødsel og postnatal utvikling (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Lurasidon skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert lurasidon) i løpet av tredje trimester har risiko for å få bivirkninger som ekstrapyramidale bivirkninger og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller sugeproblemer. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

### Amming

Lurasidon ble skilt ut i morsmelk hos rotter under diegiving (se pkt. 5.3). Det er ukjent om lurasidon eller de metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming hos kvinner som får Latuda skal bare vurderes dersom den potensielle nytten av behandling rettferdiggjør den potensielle risikoen for barnet.

### Fertilitet

Dyrestudier har vist en rekke effekter på fertilitet, hovedsakelig forbundet med økning i prolaktin, som ikke anses å være relevant for human reproduksjon (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lurasidon har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot å betjene farlige maskiner, inkludert motorkjøretøy, inntil de er relativt sikre på at lurasidon ikke påvirker dem ugunstig (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til lurasidon er undersøkt i doser på 18,5-148 mg i kliniske studier hos pasienter med schizofreni behandlet i inntil 52 uker og etter markedsføring. De vanligste bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) var akatisi og søvnighet, som var doserelatert opptil 111 mg.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på samlede data og er oppført etter organklasser og med foretrukket terminologi. Forekomsten av bivirkningsrapporter i kliniske studier listes opp med frekvensene svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $<1/1000$ ), svært sjeldne ( $<1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori presenteres bivirkningene etter avtakende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1**

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Nasofaryngitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Eosinofili	Leukopeni****, nøytropeni****, anemi****
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning	Nedsatt appetitt, økt blodglukose Hyponatremi		
Psykiatriske lidelser		Insomnia, agitasjon, angst, rastløshet	Mareritt, katatoni		Selvmondsrelatert adferd****, panikkanfall****, søvnforstyrrelser****
Nevrologiske sykdommer	Akatisi, somnolens*	Parkinsonisme**, svimmelhet, dystoni***, dyskinesi	Letargi, dysartri Tardive dyskinesier	Malignt nevroleptika-syndrom (MNS)	Kramper****
Øyesykdommer			Tåkesyn		
Hjertesykdommer			Takykardi		Angina****, AV-blokk grad 1****, bradykardi****
Sykdommer i øre og labyrint					Vertigo****
Karsykdommer			Hypertensjon, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, hetetokter, økning i blodtrykk		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, dyspepsi, hypersekresjon av spytt, munntørrhet, smerter i øvre del av magen, ubehag i magen	Flatulens		Diarré****, dysfagi****, Gastritt****
Sykdommer i lever og galleveier			Økning i alaninamino-transferase		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus	Hyperhidrose	Angioødem	Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelstivhet, økning i kreatinfosfokinase i blodet	Leddstivhet, myalgi, nakkesmerter, ryggsmertesmerter	Rabdomyolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier		Økning i serumkreatinin	Dysuri		Nyresvikt****

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Graviditet, peripurale og perinatale lidelser					Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Økning i prolaktin i blod		Brystforstørrelse****, brystmerter****, galaktore****, erektil dysfunksjon****, amenore****, dysmenore****
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse	Gange-forstyrrelser		Plutselig død som kan tilskrives underliggende hjerte-karsykdom observert under det kliniske utviklingsprogrammet****

\*Somnolens inkluderer hypersomni, hypersomnolens, sedasjon og somnolens

\*\*Parkinsonisme inkluderer bradykinesi, tannhjulsrigiditet, sikling, ekstrapyramidale forstyrrelser, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonisme, psykomotorisk retardasjon og tremor

\*\*\*Dystoni inkluderer dystoni, okulogyr krise, oromandibulær dystoni, spasmer i tungen, tortikollis, og trismus.

\*\*\*\*Bivirkninger oppdaget i kontrollerte og ukontrollerte studier i fase 2 og 3, forekomsten er imidlertid for lav til å estimere frekvens

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Klinisk alvorlige tilfeller av hud- og andre hypersensitivitetsreaksjoner i forbindelse med lurasidonbehandling, inklusiv noen rapporter om Stevens-Johnsons syndrom, er rapportert etter markedsføring.

#### *Bivirkninger av interesse for klassen*

*Ekstrapyramidale symptomer:* I de placebokontrollerte korttidsstudiene var forekomsten av bivirkninger forbundet med ekstrapyramidale symptomer, unntatt akatysi og rastløshet, 13,5 % hos de som var behandlet med lurasidon versus 5,8 % for de som fikk placebo. Forekomsten av akatysi hos de som fikk lurasidon var 12,9 % versus 3,0 hos de som fikk placebo.

*Dystoni:* Symptomer på dystoni, langvarige unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan forekomme hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandling. Symptomer på dystoni omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet, med høypotente og med høyere doser av førstegenerasjons antipsykotika. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

*Venøs tromboembolisme:* Tilfeller av venøs tromboembolisme inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose har vært rapportert for antipsykotika. Frekvens ukjent.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot for lurasidon. Egnede støttende behandling bør derfor igangsettes og nøye medisinsk overvåking og monitorering bør fortsette til pasienten er restituert. Kardiovaskulær overvåking bør startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Hvis antiarytmisk behandling gis, er det en teoretisk risiko for at disopyramid, prokainamid og kinidin forlenger QT-intervallet når det gis til pasienter med akutt overdosering av lurasidon. På lignende måte kan bretyliums alfablokkerende egenskaper være additive til lurasidons, noe som kan resultere i problematisk hypotensjon.

Ved hypotensjon og sirkulatorisk kollaps gis egnet behandling. Adrenalin og dopamin, eller andre sympatikomimetika med betaagonistaktivitet, skal ikke brukes, siden betastimulering kan forverre hypotensjon i forbindelse med lurasidonindusert alfablokade. Ved tilfeller av alvorlige ekstrapyramidale symptomer, bør antikolinerge legemidler gis.

Magetømming (etter intubasjon hvis pasienten er bevisstløs) og administrasjon av aktivt kull sammen med et lakserende legemiddel bør vurderes.

Muligheten for sløvhet, kramper eller dystoniske reaksjoner i hode og nakke etter overdosering kan fremkalle risiko for aspirasjon ved provosert emesis.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika. ATC-kode: N05AE05

#### Virkningsmekanisme

Lurasidon blokkerer selektivt dopaminerge og monoaminerge effekter. Lurasidon bindes sterkt til dopaminerge D2- og serotonerge 5-HT<sub>2A</sub> og 5-HT<sub>7</sub>-reseptorer med høy bindingsaffinitet på henholdsvis 0,0994, 0,47 og 0,495 nM. Lurasidon gir også partiell agonisme av 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer med en bindingsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon bindes ikke til histaminerge eller muskarine reseptorer.

Virkningsmekanismen for den mindre aktive metabolitten ID-14283 er den samme som for lurasidon.

Lurasidon i doseområdet 9 til 74 mg (10-80 mg lurasidonhydroklorid) administrert til friske individer ga en doseavhengig reduksjon i bindingen av 11C-rakloprid, en D<sub>2</sub>-/D<sub>3</sub>-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positronemisjonstomografi.

#### Farmakodynamiske effekter

I de kliniske hovedstudiene, ble lurasidon administrert i doser på 37-148 mg lurasidon (tilsvarende 40-160 mg lurasidohydroklorid).

#### *Klinisk effekt*

Effekten av lurasidon ved behandling av schizofreni ble demonstrert i fem, placebokontrollerte, dobbeltblinde, 6-ukers multisenter-studier med pasienter som tilfredsstilte de diagnostiske kriteriene (DSM-IV) for schizofreni. Lurasidondosene varierte i de fem studiene, og var mellom 37 til 148 mg lurasidon (tilsvarende 40-160 mg lurasidohydroklorid) én gang daglig. I korttidsstudiene var det primære endepunktet definert som gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 6 i den totale skåren på PANSS-skalaen (Positive and Negative Syndrome Scale), en validert metode bestående av fem faktorer som vurderer positive symptomer, negative symptomer, tankeforstyrrelser, ukontrollert



fiendtlighet/oppstemthet og angst/depresjon. Lurasidon viste bedre effekt enn placebo i fase III-studiene (se tabell 2). Lurasidon viste signifikant forskjell fra placebo så tidlig som dag 4. I tillegg var lurasidon bedre enn placebo på det predefinerte sekundære endepunktet Clinical Global Impression – Sverity (CGI-S) skalaen. Effekt ble også bekreftet i en sekundær behandlingsresponsanalyse (definert som  $\geq 30\%$  reduksjon fra utgangspunktet i PANSS totalskår).

## Tabell 2

*Schizofrenistudier: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) totalskår - Endringer fra utgangspunktet uke 6 – MMRM for studiene D1050229, D1050231 og D1050233: Intent-to-Treat-analyse*

Studiestatistikk	Placebo	Lurasidondose (b) (c)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Gjennomsnittlig baseline (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-verdi	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Gjennomsnittlig baseline (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS gjennomsnittlig (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-verdi	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Studie D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Gjennomsnittlig baseline (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS gjennomsnittlig (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-verdi	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olanzapin 15 mg i Studie D1050231, quetiapin depot 600 mg i Studie D1050233.

N er antall pasienter per modell.

(b) p-verdier for lurasidon vs. placebo var justert for multiple sammenligninger. P-verdier for olanzapin og quetiapin depot vs. placebo var ujustert.

(c) Lurasidondoser på 37, 74, 111 og 148 mg tilsvarer 40, 80, 120 og 180 mg lurasidonhydroklorid

I korttidsstudiene ble det ikke observert noen overensstemmende dose-responskorrelasjon.

Langtids vedlikeholdseffekt av lurasidon (37 til 148 mg lurasidon én gang daglig (tilsvarende 40-160 mg lurasidonhydroklorid)) ble demonstrert i en 12-måneders "non-inferiority"-studie med quetiapin depot (200 til 800 mg én gang daglig). Lurasidon var "non-inferior" til quetiapin depot med hensyn til tid til tilbakefall av schizofreni. Lurasidon hadde en liten økning fra baseline i måned 12 i kroppsvekt og kroppsmasseindeks (gjennomsnittlig (SD): henholdsvis 0,73 (3,36) kg og 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>) sammenlignet med quetiapin depot (henholdsvis 1,23 (4,56) kg og 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>). Generelt hadde lurasidon en ubetydelig effekt på vekt og andre metabolske parametre som totalt nivå av kolesterol, triglyserider og glukose.

I en langsiktig sikkerhetsstudie ble klinisk stabile pasienter behandlet med lurasidon 37-111 mg (tilsvarende 40-120 mg lurasidonhydroklorid) eller risperidon 2-6 mg. I denne studien var tilbakefallsraten over en 12-månedersperiode 20 % for lurasidon og 16 % for risperidon. Forskjellen var nesten, men ikke helt statistisk signifikant.

I en langtidsstudie designet for å utrede vedlikeholdseffekt, var lurasidon mer effektiv enn placebo med hensyn til å opprettholde symptomkontroll og forsinke tilbakefall av schizofreni. Etter å ha vært behandlet med lurasidon for akutte episoder og stabilisert i minimum 12 uker, ble pasienter dobbeltblindet randomisert til enten å fortsette med lurasidon eller placebo inntil de fikk tilbakefall av schizofrene symptomer. I den primære analysen av tid til tilbakefall hvor pasienter som trakk seg uten tilbakefall ble sensurert når de trakk seg, viste pasienter som fikk lurasidon en signifikant lenger tid til tilbakefall sammenlignet med pasienter som fikk placebo ( $p=0,039$ ). Kaplan-Meier-estimaterne på sannsynlighet for tilbakefall ved uke 28 var 42,2 % for lurasidon og 51,2 % for placebo. Sannsynligheten for avbrytelse uansett årsak ved uke 28 var 58,2 % for lurasidon og 69,9 % for placebo ( $p=0,072$ ).

### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lurasidon i én eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved schizofreni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lurasidon når høyeste serumkonsentrasjon innen 1-3 timer.

En matpåvirkningsstudie viste at lurasidon administrert med mat økte gjennomsnittlig  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis cirka 2-3 ganger og 1,5-2 ganger sammenlignet med nivåer observert ved faste.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 6000 liter etter administrasjon av 37 mg lurasidon (tilsvarende 40 mg lurasidonhydroklorid). Lurasidon bindes i høy grad til serumproteiner (99 %).

### Biotransformasjon

Lurasidon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. De viktigste biotransformasjonsveiene er oksidativ N-dealkylering, hydroksylering av norbornanringer og S-oksidasjon.

Lurasidon metaboliseres til to aktive metabolitter (ID-14283 og ID-14326) og to ikke-aktive metabolitter (ID-20219 og ID-20220). Lurasidon og metabolittene ID-14283, ID-14326, ID-20219 og ID-20220 samsvarer med henholdsvis cirka 11,4, 4,1, 0,4 og 11 % av serum radioaktivitet.

CYP3A4 er hovedenzymet ansvarlig for metabolisme av den aktive metabolitten ID-14283. Lurasidon og dets aktive metabolitt ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer.

Basert på *in vitro*-studier er lurasidon ikke substrat for CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP2E1-enzymene.

Lurasidon viste *in vitro* ingen direkte, eller svak hemming (direkte eller tidsavhengig) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) av cytokrom P-450-enzymene (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Basert på disse data, forventes lurasidon ikke å påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrat for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. For administrasjon av legemidler som er substrat for CYP3A4 med smalt terapeutisk vindu, se pkt. 4.5.

Lurasidon er et *in vitro*-substrat for transportproteinene P-gp og BCRP. Lurasidon gjennomgår ikke aktivt opptak via OATP1B1 eller OATP1B3.

Lurasidon hemmer P-gp, BCRP og OCT1 *in vitro* (se pkt. 4.5). Lurasidon forventes ikke å ha klinisk relevant hemmende potensial på transporterne OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP basert på *in vitro*-data.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av lurasidon var eliminasjonshalveringstiden 20-40 timer. Etter oral administrasjon av en radiomerket dose, ble cirka 67 % gjenfunnet i feces og 19 % i urin. Urin inneholdt for det meste en rekke metabolitter med minimal renal utskillelse av den opprinnelige forbindelsen.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken en til lurasidon er doseproporsjonal innenfor en total daglig dose på 18,5 mg til 148 mg (tilsvarende 20-160 mg lurasidonhydroklorid). Steady-state konsentrasjoner av lurasidon oppnås innen 7 dager etter oppstart.

### Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

Det finnes begrenset med data hos friske individer  $\geq 65$  år. Samlede data viser tilsvarende eksponering som hos individer  $\leq 65$  år. En økning i eksponering hos eldre kan imidlertid forventes hvis de har nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse A, B og C, med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,7 og 3 ganger.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 ganger. Individer med terminal nyresykdom ( $\text{CrCl} < 15$  ml/minutt) er ikke undersøkt.

#### *Kjønn*

Det var ingen klinisk relevante forskjeller mellom kjønn på farmakokinetikken til lurasidon i en farmakokinetisk analyse av pasienter med schizofreni.

#### *Rase*

Det var ingen klinisk relevante forskjeller på farmakokinetikken til lurasidon i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter med schizofreni. Det ble observert at asiatiske pasienter hadde 1,5 ganger høyere eksponering for lurasidon enn kaukasiske pasienter.

#### *Røyking*

Basert på *in vitro*-studier av humane leverenzymene, er lurasidon ikke substrat for CYP1A2. Røyking skal derfor ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til lurasidon.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter er undersøkt hos 49 barn i alderen 6-12 år, og hos 56 ungdommer i alderen 13-17 år. Lurasidon ble gitt som lurasidonhydroklorid i daglige doser på enten 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (10-17 år utelukkende) i 7 dager. Det var ingen klar sammenheng mellom plasmaeksponering og alder eller kroppsvekt. Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter i alderen 6-17 år var generelt sett sammenlignbar med det som er sett hos voksne.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Hovedfunnene i toksisitetstester ved gjentatt dosering av lurasidon var sentralmedierte endokrine endringer som et resultat av økning av serumprolaktin hos rotter, hunder og aper. Høyt serumprolaktinnivå i en langtidsstudie med gjentatt dosering hos hunnrotter var forbundet med effekter på ben, binyrekjertler og reproduktivt vev.

Lurasidon hadde ingen effekt på reproduksjon hos hann- og hunnrotter ved doser på henholdsvis 150 og 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, eller på tidlig embryonal utvikling ved en dose på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på hunnrotter resulterte i forlenget østrussyklus og forsinket kopulasjon ved 1,5 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, mens kopulasjon, fertilitet, antall gule legemer, implantasjoner og levende fostre ble redusert med 150 mg/dag lurasidonhydroklorid. Disse effektene skyldes hyperprolaktinemi etter lurasidonbehandling, som påvirker østrussyklusen og parringsadferd samt vedlikehold av gult legeme hos hunnrotter, som resulterte i redusert implantasjon og antall levende fostre. Disse prolaktinrelaterte effektene er ikke ansett å være relevant for human reproduksjon.

En enkeltdose på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid til drektige rotter resulterte i føtal eksponering. I en doseområdestudie med drektige rotter forårsaket 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid føtal vekstretardasjon uten tegn på fosterskadende effekt. Lurasidon var ikke fosterskadende hos rotter eller kaniner ved en eksponering lik eller under den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (148 mg lurasidon tilsvarende 160 mg lurasidonhydroklorid).

Lurasidon ble utskilt i melk hos rotter under diegiving.

Lurasidon var ikke gentoksisk i en rekke tester. Tumorer i melkekjertler og/eller hypofysen ble observert i karsinogenitetsstudier hos mus og rotter, sannsynligvis på grunn av økt prolaktinnivå i blodet. Disse funnene er vanlige hos gnagere behandlet med antipsykotika med dopamin D2-blokkerende aktivitet og anses som gnagerspesifikke.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Kjerne

Mannitol (E421)

Stivelse, pregelatinisert

Krysskarmellosenatrium (E468)

Hypromellose 2910 (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Tablettdrasjering

Hypromellose 2910 (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 8000

Karnaubavoks (E903)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

### **6.6 Emballasje (type og innhold)**

Kartonger inneholder 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 tabletter i aluminium/aluminium perforert endoseblister.

Ikke alle pakkingsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/14/913/008-014

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2014

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Latuda 74 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 74,5 mg lurasidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Latuda 74 mg filmdrasjerte tabletter: lysegrønne, filmdrasjerte, ovale tabletter på 12 mm x 7 mm merket "LD".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Latuda er indisert for behandling av schizofreni hos voksne over 18 år.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt startdose for lurasidon er 37 mg én gang daglig. Initial dosetitrering er ikke nødvendig. Det er effektivt i doser fra 37 til 148 mg én gang daglig. Doseøkning skal baseres på legens bedømmelse og observert klinisk respons. Maksimal døgndose bør ikke overskride 148 mg.

Pasienter på doser som er høyere enn 111 mg én gang daglig og, som tar pause i behandlingen i mer enn 3 dager, skal starte opp med 111 mg én gang daglig og titreres opp til deres optimale dose. For alle andre doser, kan pasienter starte opp igjen med deres tidligere dose uten behov for opptitrering.

#### *Eldre*

Hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon ( $CrCl \geq 80$  ml/minutt) er doseringsanbefalingene den samme som for voksne med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha redusert nyrefunksjon, kan imidlertid dosejustering være nødvendig i henhold til nyrefunksjonsstatusen deres (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Det er begrenset data tilgjengelig hos eldre pasienter behandlet med høye doser av lurasidon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos eldre pasienter behandlet med Latuda 148 mg. Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter  $\geq 65$  år med høye doser av Latuda.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med moderat (kreatininclearance (CrCl)  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/minutt), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl  $\geq 15$  og  $< 30$  ml/minutt) og terminal nyresykdom (CrCl  $< 15$  ml/minutt), er anbefalt startdose 18,5 mg og maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg én gang daglig. Latuda bør ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom med mindre den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen. Hvis det brukes ved terminal nyresykdom, anbefales klinisk overvåking.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering anbefales ved moderat (Child Pugh klasse B) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C). Anbefalt startdose er 18,5 mg. Maksimal døgndose hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør ikke overskride 74 mg og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke overskride 37 mg daglig.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lurasidon hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefaling kan gis.

#### *Dosejustering på grunn av interaksjoner*

En startdose på 18,5 mg anbefales og maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg daglig i kombinasjon med moderate CYP3A4-hemmere. Dosejustering kan være nødvendig i kombinasjon med milde og moderate CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5). For sterke CYP3A4-hemmere og -induktorer se pkt. 4.3.

#### *Bytte mellom antipsykotiske legemidler*

På grunn av forskjellige farmakodynamiske og farmakokinetiske profiler mellom de ulike antipsykotiske legemidlene, er det nødvendig med oppsyn av lege når bytte til et annet antipsykotisk legemiddel anses medisinsk hensiktsmessig.

#### Administrasjonsmåte

Latuda filmdrasjerte tabletter er til oral bruk. Skal tas én gang daglig sammen med et måltid. Hvis det tas uten mat antas det at eksponering for lurasidon blir signifikant lavere enn når det tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Tablettene skal svelges hele for å maskere den bitre smaken. Tablettene bør tas til samme tidspunkt hver dag for å bedre compliance.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig inntak av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter bør overvåkes nøye i hele denne perioden.

#### Selv mord

Forekomst av selvmordsrelatert adferd følger psykotiske lidelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling. Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

### Parkinsons sykdom

Ved forskrivning til pasienter med Parkinsons sykdom, kan antipsykotiske legemidler forverre de underliggende parkinsonssymptomene. Leger bør derfor veie risikoen opp mot nytten ved forskrivning av lurasidon til pasienter med Parkinsons sykdom.

### Ekstrapyramidale symptomer

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med ekstrapyramidale reaksjoner inklusiv rigiditet, tremor, maskelignende ansikt, dystonier, sikling, lut holdning og unormal gange. I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter med schizofreni var det en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer etter behandling med lurasidon sammenlignet med placebo.

### Tardiv dyskinesi

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi karakterisert ved ufrivillige rytmiske bevegelser, særlig i tunge og/eller ansikt. Hvis tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, bør seponering av alle antipsykotika, inklusiv lurasidon vurderes.

### Hjerte-karsykdommer/QT-forlengelse

Forsiktighet bør utvises når lurasidon forskrives til pasienter med kjent hjerte-karsykdom eller forekomst av forlenget QT-intervall i familien, hypokalemi og ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet.

### Kramper

Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere kramper eller andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

### Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

Malignt nevroleptikasyndrom, kjennetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økt kreatinfosfokinase nivå i serum har vært rapportert å forekomme med antipsykotika inklusiv lurasidon. Ytterligere tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. I slike tilfeller skal alle antipsykotika, inklusiv lurasidon seponeres.

### Eldre pasienter med demens

Lurasidon er ikke studert hos eldre pasienter med demens.

### Generell dødelighet

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier hadde eldre pasienter med demens, behandlet med andre atypiske antipsykotika, inklusiv risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo.

### Cerebrovaskulære bivirkninger

I den demente populasjonen er det i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier sett en ca. 3-ganger så stor risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med noen atypiske antipsykotika som risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens som har risikofaktorer for slag.

### Venøs tromboembolisme

Venøs tromboembolisme (VTE) har vært rapportert ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktor for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med lurasidon og hensiktsmessige forholdsregler tas.

### Hyperprolaktinemi

Lurasidon øker nivået av prolaktin på grunn av antagonisme av dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer.



### Vektøkning

Vektøkning er observert ved bruk av antipsykotika. Klinisk overvåking av vekt anbefales.

### Hyperglykemi

Sjeldne tilfeller av glukoserelaterte bivirkninger, som økning i blodglukose, har vært rapportert i kliniske studier med lurasidon. Egnede klinisk overvåking anbefales hos pasienter med diabetes og hos pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus.

### Ortostatisk hypotensjon/synkope

Lurasidon kan forårsake ortostatisk hypotensjon, muligens på grunn av dets  $\alpha$ 1-adrenerge reseptorantagonisme. Overvåking av ortostatiske vitale tegn bør vurderes hos pasienter som er utsatte for hypotensjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er anbefalt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom. Bruk hos pasienter med terminal nyresykdom er ikke undersøkt og lurasidon skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom med mindre den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen. Hvis lurasidon brukes hos pasienter med terminal nyresykdom, anbefales klinisk overvåking (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering anbefales hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2). Forsiktighet utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Interaksjon med grapefruktjuice

Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

På grunn av de primære sentralnervøse effekter av lurasidon, bør lurasidon brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol.

Forsiktighet anbefales ved bruk av lurasidon sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, noen andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin).

### Farmakokinetiske interaksjoner

Samtidig inntak av lurasidon og grapefruktjuice er ikke undersøkt. Grapefruktjuice hemmer CYP3A4 og kan øke serumkonsentrasjonen av lurasidon. Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon.

### Andre legemidlers påvirkning på lurasidon

Lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer. Lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 metaboliseres primært av CYP3A4.

### *CYP3A4-hemmere*

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se pkt. 4.3).

Samtidig inntak av lurasidon og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol resulterte i 9 og 6 ganger høyere eksponering for henholdsvis lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283.

Samtidig inntak av lurasidon med legemidler som hemmer CYP3A4 moderat (f.eks. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kan øke eksponeringen for lurasidon. Moderate hemmer av CYP3A4 anslås å resultere i en 2-5 høyere eksponering for CYP3A4-substrater (se pkt. 4.2).

Samtidig inntak av lurasidon og diltiazem (langsom frisetting), en moderat CYP3A3-hemmer, resulterte i henholdsvis 2,2 og 2,4 høyere eksponering for lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 (se pkt. 4.2). Bruk av diltiazemformuleringer med øyeblikkelig frisetting kan resultere i en større økning i lurasidons eksponering.

#### *CYP3A4-induktorer*

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-induktorer (f. eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.3).

Samtidig inntak av lurasidon og den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin resulterte i 6 ganger lavere eksponering for lurasidon.

Samtidig inntak av lurasidon og svake (f.eks. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller moderate (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) CYP3A4-induktorer forventes å gi <2 ganger lavere eksponering for lurasidon og i opptil 2 uker etter seponering av svake eller moderate CYP3A4-induktorer.

Når lurasidon tas samtidig med svake eller moderate CYP3A4-induktorer, er det nødvendig å overvåke effekten av lurasidons nøye og justere dosen om nødvendig.

#### *Transportere*

Lurasidon er substrat for P-gp og BCRP *in vitro* og *in vivo*-relevansen for dette er uklar. Samtidig inntak av lurasidon og P-gp- og BCRP-hemmere kan øke eksponeringen for lurasidon.

#### Påvirkningen av lurasidon på andre legemidler

Samtidig inntak av lurasidon og midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, resulterte i < 1,5 ganger høyere eksponering for midazolam. Overvåking anbefales når lurasidon og CYP3A4-substrater som er kjent for å ha et smalt terapeutisk vindu (f.eks. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) tas samtidig.

Samtidig inntak av lurasidon og digoksin (et P-gp-substrat) økte ikke eksponeringen for digoksin og økte bare  $C_{max}$  noe (1,3 ganger). Det anses derfor at lurasidon og digoksin kan tas samtidig. Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transporteren P-gp og den kliniske betydningen av hemming av P-gp i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig inntak av P-gp-substratet dabigatraneteksilat kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av dabigatran.

Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transporteren BCRP og den kliniske betydningen av hemming av BCRP i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig inntak av BCRP-substrater kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av disse substratene.

Samtidig inntak av lurasidon og litium indikerer en ubetydelig effekt av litium på farmakokinetikken til lurasidons.. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon ved samtidig inntak av litium. Lurasidon påvirker ikke konsentrasjonen av litium.

En klinisk interaksjonsstudie har undersøkt effekten av lurasidon hos pasienter som tok orale antikonseptiva inklusiv norgestimat og etinyløstradiol. Studien indikerte at lurasidon ikke hadde noen klinisk eller statistisk effekt av betydning på farmakokinetikken til antikonseptiva eller nivå av seksualhormonbindende globulin. Lurasidon kan derfor tas samtidig med orale antikonseptiva.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av lurasidon hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekt på graviditet, embryo/føtal utvikling, fødsel og postnatal utvikling (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Lurasidon skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Nyfødte som er eksponert for antipsykotika (inkludert lurasidon) i løpet av tredje trimester har risiko for å få bivirkninger som ekstrapyramidale bivirkninger og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller sugeproblemer. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

### Amming

Lurasidon ble skilt ut i morsmelk hos rotter under diegiving (se pkt. 5.3). Det er ukjent om lurasidon eller de metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming hos kvinner som får Latuda skal bare vurderes dersom den potensielle nytten av behandling rettferdiggjør den potensielle risikoen for barnet.

### Fertilitet

Dyrestudier har vist en rekke effekter på fertilitet, hovedsakelig forbundet med økning i prolaktin, som ikke anses å være relevant for human reproduksjon (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lurasidon har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot å betjene farlige maskiner, inkludert motorkjøretøy, inntil de er relativt sikre på at lurasidon ikke påvirker dem ugunstig (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til lurasidon er undersøkt i doser på 18,5-148 mg i kliniske studier hos pasienter med schizofreni behandlet i inntil 52 uker og etter markedsføring. De vanligste bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) var akatisi og søvnighet, som var doserelatert opptil 111 mg.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på samlede data og er oppført etter organklasser og med foretrukket terminologi. Forekomsten av bivirkningsrapporter i kliniske studier listes opp med frekvensene svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori presenteres bivirkningene etter avtakende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1**

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Nasofaryngitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Eosinofili	Leukopeni****, nøytropeni****, anemi****
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning	Nedsatt appetitt, økt blodglukose Hyponatremi		
Psykiatriske lidelser		Insomnia, agitasjon, angst, rastløshet	Mareritt, katatoni		Selvmondsrelatert adferd****, panikkanfall****, søvnforstyrrelser****
Nevrologiske sykdommer	Akatisi, somnolens*	Parkinsonisme**, svimmelhet, dystoni***, dyskinesi	Letargi, dysartri Tardive dyskinesier	Malignt nevroleptika-syndrom (MNS)	Kramper****
Øyesykdommer			Tåkesyn		
Hjertesykdommer			Takykardi		Angina****, AV-blokk grad 1****, bradykardi****
Sykdommer i øre og labyrint					Vertigo****
Karsykdommer			Hypertensjon, hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, hetetokter, økning i blodtrykk		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, dyspepsi, hypersekresjon av spytt, munntørrhet, smerter i øvre del av magen, ubehag i magen	Flatulens		Diarré****, dysfagi****, Gastritt****
Sykdommer i lever og galleveier			Økning i alaninamino-transferase		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus	Hyperhidrose	Angioødem	Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelstivhet, økning i kreatinfosfokinase i blodet	Leddstivhet, myalgi, nakkesmerter, ryggsmarter	Rabdomyolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier		Økning i serumkreatinin	Dysuri		Nyresvikt****

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Graviditet, peripartale og perinatale lidelser					Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Økning i prolaktin i blod		Brystforstørrelse****, brystmerter****, galaktore****, erektil dysfunksjon****, amenoré****, dysmenoré****
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse	Gange-forstyrrelser		Plutselig død som kan tilskrives underliggende hjerte-karsykdom observert under det kliniske utviklings-programmet****

\*Somnolens inkluderer hypersomni, hypersomnolens, sedasjon og somnolens

\*\*Parkinsonisme inkluderer bradykinesi, tannhjulrigiditet, sikling, ekstrapyramidale forstyrrelser, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonisme, psykomotorisk retardasjon og tremor

\*\*\*Dystoni inkluderer dystoni, okulogyr krise, oromandibulær dystoni, spasmer i tungen, tortikollis, og trismus.

\*\*\*\*Bivirkninger oppdaget i kontrollerte og ukontrollerte studier i fase 2 og 3, forekomsten er imidlertid for lav til å estimere frekvens

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Klinisk alvorlige tilfeller av hud- og andre hypersensitivitetsreaksjoner i forbindelse med lurasidonbehandling, inklusiv noen rapporter om Stevens-Johnsons syndrom, er rapportert etter markedsføring.

#### *Bivirkninger av interesse for klassen*

*Ekstrapyramidale symptomer:* I de placebokontrollerte korttidsstudiene var forekomsten av bivirkninger forbundet med ekstrapyramidale symptomer, unntatt akatysi og rastløshet, 13,5 % hos de som var behandlet med lurasidon versus 5,8 % for de som fikk placebo. Forekomsten av akatysi hos de som fikk lurasidon var 12,9 % versus 3,0 hos de som fikk placebo.

*Dystoni:* Symptomer på dystoni, langvarige unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan forekomme hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandling. Symptomer på dystoni omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet, med høypotente og med høyere doser av førstegenerasjons antipsykotika. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

*Venøs tromboembolisme:* Tilfeller av venøs tromboembolisme inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose har vært rapportert for antipsykotika. Frekvens ukjent.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

### Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot for lurasidon. Egnert støttende behandling bør derfor igangsettes og nøye medisinsk overvåking og monitorering bør fortsette til pasienten er restituert. Kardiovaskulær overvåking bør startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Hvis antiarytmisk behandling gis, er det en teoretisk risiko for at disopyramid, prokainamid og kinidin forlenger QT-intervallet når det gis til pasienter med akutt overdosering av lurasidon. På lignende måte kan bretyliums alfablokkerende egenskaper være additive til lurasidons, noe som kan resultere i problematisk hypotensjon.

Ved hypotensjon og sirkulatorisk kollaps gis egnert behandling. Adrenalin og dopamin, eller andre sympatikomimetika med betaagonistaktivitet, skal ikke brukes, siden betastimulering kan forverre hypotensjon i forbindelse med lurasidonindusert alfablokade. Ved tilfeller av alvorlige ekstrapyramidale symptomer, bør antikolinerge legemidler gis.

Magetømming (etter intubasjon hvis pasienten er bevisstløs) og administrasjon av aktivt kull sammen med et lakserende legemiddel bør vurderes.

Muligheten for sløvhet, kramper eller dystoniske reaksjoner i hode og nakke etter overdosering kan fremkalle risiko for aspirasjon ved provosert emesis.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika. ATC-kode: N05AE05

#### Virkningsmekanisme

Lurasidon blokkerer selektivt dopaminerge og monoaminerge effekter. Lurasidon bindes sterkt til dopaminerge D2- og serotonerge 5-HT<sub>2A</sub> og 5-HT<sub>7</sub>-reseptorer med høy bindingsaffinitet på henholdsvis 0,0994, 0,47 og 0,495 nM. Lurasidon gir også partiell agonisme av 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer med en bindingsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon bindes ikke til histaminerge eller muskarine reseptorer.

Virkningsmekanismen for den mindre aktive metabolitten ID-14283 er den samme som for lurasidon.

Lurasidon i doseområdet 9 til 74 mg (10-80 mg lurasidonhydroklorid) administrert til friske individer ga en doseavhengig reduksjon i bindingen av 11C-rakloprid, en D<sub>2</sub>-/D<sub>3</sub>-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positronemisjonstomografi.

#### Farmakodynamiske effekter

I de kliniske hovedstudiene, ble lurasidon administrert i doser på 37-148 mg lurasidon (tilsvarende 40-160 mg lurasidohydroklorid).

#### *Klinisk effekt*

Effekten av lurasidon ved behandling av schizofreni ble demonstrert i fem, placebokontrollerte, dobbeltblinde, 6-ukers mulitsenter-studier med pasienter som tilfredsstilte de diagnostiske kriteriene (DSM-IV) for schizofreni. Lurasidondosene varierte i de fem studiene, og var mellom 37 til 148 mg lurasidon (tilsvarende 40-160 mg lurasidohydroklorid) én gang daglig. I korttidsstudiene var det primære endepunktet definert som gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 6 i den totale skåren på PANSS-skalaen (Positive and Negative Syndrome Scale), en validert metode bestående av fem faktorer som vurderer positive symptomer, negative symptomer, tankeforstyrrelser, ukontrollert

fiendtlighet/oppstemthet og angst/depresjon. Lurasidon viste bedre effekt enn placebo i fase III-studiene (se tabell 2). Lurasidon viste signifikant forskjell fra placebo så tidlig som dag 4. I tillegg var lurasidon bedre enn placebo på det predefinerte sekundære endepunktet Clinical Global Impression – Sverity (CGI-S) skalaen. Effekt ble også bekreftet i en sekundær behandlingsresponsanalyse (definert som  $\geq 30\%$  reduksjon fra utgangspunktet i PANSS totalskår).

## Tabell 2

*Schizofrenistudier: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) totalskår - Endringer fra utgangspunktet uke 6 – MMRM for studiene D1050229, D1050231 og D1050233: Intent-to-Treat-analyse*

Studiestatistikk	Placebo	Lurasidondose (b) (c)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Gjennomsnittlig baseline (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-verdi	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Gjennomsnittlig baseline (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS gjennomsnittlig (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsforskjell vs. Placebo						
Estimat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-verdi	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Studie D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Gjennomsnittlig baseline (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS gjennomsnittlig (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsforskjell vs. placebo						
Estimat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-verdi	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olanzapin 15 mg i Studie D1050231, quetiapin depot 600 mg i Studie D1050233.

N er antall pasienter per modell.

(b) p-verdier for lurasidon vs. placebo var justert for multiple sammenligninger. P-verdier for olanzapin og quetiapin depot vs. placebo var ujustert.

(c) Lurasidondoser på 37, 74, 111 og 148 mg tilsvarer 40, 80, 120 og 180 mg lurasidonhydroklorid

I korttidsstudiene ble det ikke observert noen overensstemmende dose-responskorrelasjon.

Langtids vedlikeholdseffekt av lurasidon (37 til 148 mg lurasidon én gang daglig (tilsvarende 40-160 mg lurasidonhydroklorid)) ble demonstrert i en 12-måneders "non-inferiority"-studie med quetiapin depot (200 til 800 mg én gang daglig). Lurasidon var "non-inferior" til quetiapin depot med hensyn til tid til tilbakefall av schizofreni. Lurasidon hadde en liten økning fra baseline i måned 12 i kroppsvekt og kroppsmasseindeks (gjennomsnittlig (SD): henholdsvis 0,73 (3,36) kg og 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>) sammenlignet med quetiapin depot (henholdsvis 1,23 (4,56) kg og 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>). Generelt hadde lurasidon en ubetydelig effekt på vekt og andre metabolske parametre som totalt nivå av kolesterol, triglyserider og glukose.

I en langsiktig sikkerhetsstudie ble klinisk stabile pasienter behandlet med lurasidon 37-111 mg (tilsvarende 40-120 mg lurasidonhydroklorid) eller risperidon 2-6 mg. I denne studien var tilbakefallsraten over en 12-månedersperiode 20 % for lurasidon og 16 % for risperidon. Forskjellen var nesten, men ikke helt statistisk signifikant.

I en langtidsstudie designet for å utrede vedlikeholdseffekt, var lurasidon mer effektiv enn placebo med hensyn til å opprettholde symptomkontroll og forsinke tilbakefall av schizofreni. Etter å ha vært behandlet med lurasidon for akutte episoder og stabilisert i minimum 12 uker, ble pasienter dobbeltblindet randomisert til enten å fortsette med lurasidon eller placebo inntil de fikk tilbakefall av schizofrene symptomer. I den primære analysen av tid til tilbakefall hvor pasienter som trakk seg uten tilbakefall ble sensurert når de trakk seg, viste pasienter som fikk lurasidon en signifikant lenger tid til tilbakefall sammenlignet med pasienter som fikk placebo ( $p=0,039$ ). Kaplan-Meier-estimaterne på sannsynlighet for tilbakefall ved uke 28 var 42,2 % for lurasidon og 51,2 % for placebo. Sannsynligheten for avbrytelse uansett årsak ved uke 28 var 58,2 % for lurasidon og 69,9 % for placebo ( $p=0,072$ ).

### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lurasidon i én eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved schizofreni (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Lurasidon når høyeste serumkonsentrasjon innen 1-3 timer.

En matpåvirkningsstudie viste at lurasidon administrert med mat økte gjennomsnittlig  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis cirka 2-3 ganger og 1,5-2 ganger sammenlignet med nivåer observert ved faste.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 6000 liter etter administrasjon av 37 mg lurasidon (tilsvarende 40 mg lurasidonhydroklorid). Lurasidon bindes i høy grad til serumproteiner (99 %).

### Biotransformasjon

Lurasidon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. De viktigste biotransformasjonsveiene er oksidativ N-dealkylering, hydroksylering av norbornanringer og S-oksidasjon.

Lurasidon metaboliseres til to aktive metabolitter (ID-14283 og ID-14326) og to ikke-aktive metabolitter (ID-20219 og ID-20220). Lurasidon og metabolittene ID-14283, ID-14326, ID-20219 og ID-20220 samsvarer med henholdsvis cirka 11,4, 4,1, 0,4 og 11 % av serum radioaktivitet.

CYP3A4 er hovedenzymet ansvarlig for metabolisme av den aktive metabolitten ID-14283. Lurasidon og dets aktive metabolitt ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer.

Basert på *in vitro*-studier er lurasidon ikke substrat for CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP2E1-enzymene.

Lurasidon viste *in vitro* ingen direkte, eller svak hemming (direkte eller tidsavhengig) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) av cytokrom P-450-enzymene (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Basert på disse data, forventes lurasidon ikke å påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrat for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. For administrasjon av legemidler som er substrat for CYP3A4 med smalt terapeutisk vindu, se pkt. 4.5.

Lurasidon er et *in vitro*-substrat for transportproteinene P-gp og BCRP. Lurasidon gjennomgår ikke aktivt opptak via OATP1B1 eller OATP1B3.



Lurasidon hemmer P-gp, BCRP og OCT1 *in vitro* (se pkt. 4.5). Lurasidon forventes ikke å ha klinisk relevant hemmende potensial på transporterne OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP basert på *in vitro*-data.

### Eliminasjon

Etter administrasjon av lurasidon var eliminasjonshalveringstiden 20-40 timer. Etter oral administrasjon av en radiomerket dose, ble cirka 67 % gjenfunnet i feces og 19 % i urin. Urin inneholdt for det meste en rekke metabolitter med minimal renal utskillelse av den opprinnelige forbindelsen.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til lurasidon er doseproporsjonal innenfor en total daglig dose på 18,5 mg til 148 mg (tilsvarende 20-160 mg lurasidonhydroklorid). Steady-state konsentrasjoner av lurasidon oppnås innen 7 dager etter oppstart.

### Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

Det finnes begrenset med data hos friske individer  $\geq 65$  år. Samlede data viser tilsvarende eksponering som hos individer  $\leq 65$  år. En økning i eksponering hos eldre kan imidlertid forventes hvis de har nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse A, B og C, med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,7 og 3 ganger.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 ganger. Individer med terminal nyresykdom ( $\text{CrCl} < 15$  ml/minutt) er ikke undersøkt.

#### *Kjønn*

Det var ingen klinisk relevante forskjeller mellom kjønn på farmakokinetikken til lurasidon i en farmakokinetisk analyse av pasienter med schizofreni.

#### *Rase*

Det var ingen klinisk relevante forskjeller på farmakokinetikken til lurasidon i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av med pasienter med schizofreni. Det ble observert at asiatiske pasienter hadde 1,5 ganger høyere eksponering for lurasidon enn kaukasiske pasienter.

#### *Røyking*

Basert på *in vitro*-studier av humane leverenzymene, er lurasidon ikke substrat for CYP1A2. Røyking skal derfor ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til lurasidon.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter er undersøkt hos 49 barn i alderen 6-12 år, og hos 56 ungdommer i alderen 13-17 år. Lurasidon ble gitt som lurasidonhydroklorid i daglige doser på enten 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (10-17 år utelukkende) i 7 dager. Det var ingen klar sammenheng mellom plasmaeksponering og alder eller kroppsvekt. Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter i alderen 6-17 år var generelt sett sammenlignbar med det som er sett hos voksne.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Hovedfunnene i toksisitetstester ved gjentatt dosering av lurasidon var sentralmedierte endokrine endringer som et resultat av økning av serumprolaktin hos rotter, hunder og aper. Høyt serumprolaktinnivå i en langtidsstudie med gjentatt dosering hos hunnrotter var forbundet med effekter på ben, binyrekjertler og reproduktivt vev.

Lurasidon hadde ingen effekt på reproduksjon hos hann- og hunnrotter ved doser på henholdsvis 150 og 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, eller på tidlig embryonal utvikling ved en dose på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på hunnrotter resulterte i forlenget østrussyklus og forsinket kopulasjon ved 1,5 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, mens kopulasjon, fertilitet, antall gule legemer, implantasjoner og levende fostre ble redusert med 150 mg/dag lurasidonhydroklorid. Disse effektene skyldes hyperprolaktinemi etter lurasidonbehandling, som påvirker østrussyklusen og parringsadferd samt vedlikehold av gult legeme hos hunnrotter, som resulterte i redusert implantasjon og antall levende fostre. Disse prolaktinrelaterte effektene er ikke ansett å være relevant for human reproduksjon.

En enkeltdose på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid til drektige rotter resulterte i føtal eksponering. I en doseområdestudie med drektige rotter forårsaket 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid føtal vekstretardasjon uten tegn på fosterskadende effekt. Lurasidon var ikke fosterskadende hos rotter eller kaniner ved en eksponering lik eller under den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (148 mg lurasidon tilsvarende 160 mg lurasidonhydroklorid).

Lurasidon ble utskilt i melk hos rotter under diegiving.

Lurasidon var ikke gentoksisk i en rekke tester. Tumorer i melkekjertler og/eller hypofysen ble observert i karsinogenitetsstudier hos mus og rotter, sannsynligvis på grunn av økt prolaktinnivå i blodet. Disse funnene er vanlige hos gnagere behandlet med antipsykotika med dopamin D2-blokkerende aktivitet og anses som gnagerspesifikke.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Kjerne

Mannitol (E421)

Stivelse, pregelatinisert

Krysskarmellosenatrium (E468)

Hypromellose 2910 (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Tablettdrasjering

Hypromellose 2910 (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 8000

Jernoksid, gult (E172)

Indigotin (E132)

Karnaubavoks (E903)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

### **6.7 Emballasje (type og innhold)**

Kartonger inneholder 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 tabletter i aluminium/aluminium perforert endoseblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/14/913/015-021

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2014

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Latuda 18,5 mg tablett, filmdrasjerte  
lurasidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 18,6 mg lurasidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 x 1 filmdrasjerte tablett  
28 x 1 filmdrasjerte tablett  
30 x 1 filmdrasjerte tablett  
56 x 1 filmdrasjerte tablett  
60 x 1 filmdrasjerte tablett  
90 x 1 filmdrasjerte tablett  
98 x 1 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Latuda 18.5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Latuda 18,5 mg tabletter  
lurasidon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sunovion-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Latuda 37 mg tabletter, filmdrasjerte  
lurasidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 37,2 mg lurasidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 x 1 filmdrasjerte tabletter  
28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
30 x 1 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
60 x 1 filmdrasjerte tabletter  
90 x 1 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Latuda 37 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Latuda 37 mg tablett  
lurasidon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sunovion-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Latuda 74 mg tablett, filmdrasjerte  
lurasidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 74,5 mg lurasidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 x 1 filmdrasjerte tablett  
28 x 1 filmdrasjerte tablett  
30 x 1 filmdrasjerte tablett  
56 x 1 filmdrasjerte tablett  
60 x 1 filmdrasjerte tablett  
90 x 1 filmdrasjerte tablett  
98 x 1 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Latuda 74 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Latuda 74 mg tabletter  
lurasidon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sunovion-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Latuda 18,5 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Latuda 37 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Latuda 74 mg tabletter, filmdrasjerte**  
lurasidon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Latuda er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Latuda
3. Hvordan du bruker Latuda
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Latuda
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### 1. Hva Latuda er og hva det brukes mot

Latuda inneholder virkestoffet lurasidon og tilhører gruppen legemidler kalt antipsykotiska. Det brukes til behandling av symptomer på schizofreni hos voksne over 18 år. Lurasidon virker ved å blokkere reseptorer i hjernen som substansene dopamin og serotonin binder seg til. Dopamin og serotonin er nevrotransmittere (substanser som lar nerveceller kommunisere med hverandre) som er involvert i symptomer på schizofreni. Ved å blokkere disse reseptorene, hjelper lurasidon til å normalisere hjerneaktiviteten og reduserer symptomer på schizofreni.

Schizofreni er en sykdom med symptomer som å høre, se eller sanse ting som ikke er der, misforståtte tanker, uvanlig mistenkelighet, bli tilbaketrukket, usammenhengende tale og tanker og følelsesmessig flathet. Mennesker med denne sykdommen kan også føle seg deprimerte, ha angst eller skyldfølelse eller føle seg anspent. Dette legemidlet brukes for å bedre dine symptomer på schizofreni.

### 2. Hva du må vite før du bruker Latuda

**Bruk ikke Latuda:**

- dersom du er allergisk overfor lurasidon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar legemidler som kan påvirke nivået av lurasidon i blodet ditt, som:
  - legemidler mot soppinfeksjoner som itrakonazol, ketokonazol (ikke som shampoo), posakonazol eller vorikonazol
  - legemidler mot infeksjon som klaritromycin eller telitromycin (antibiotika)
  - legemidler mot HIV-infeksjon som kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir og sakinavir
  - boseprevir og telaprevir (legemidler mot kronisk hepatitt)
  - nefazodon (legemiddel mot depresjon)
  - rifampicin (legemiddel mot tuberkulose)

- karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (legemidler mot kramper/epileptisk anfall)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) (naturligemiddel mot depresjon)

### Advarsler og forsiktighetsregler

Det kan ta flere dager eller uker før dette legemidlet har full effekt. Kontakt legen din hvis du har spørsmål om dette legemidlet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet eller under behandling, særlig hvis du har:

- Parkinsons sykdom eller demens
- har vært diagnostisert med en tilstand der symptomene inkluderer høy feber og muskelstivhet (også kjent som malignt nevroleptikasyndrom) eller hvis du har opplevd stivhet, skjelvninger eller problemer med bevegelsen (ekstrapyramidale symptomer) eller unormale bevegelser i tungen og ansiktet (tardiv dyskinesi). Du bør være klar over at disse tilstandene kan være forårsaket av dette legemidlet.
- hjertesykdom eller behandling av hjertet som kan gi deg tilbøyelighet til lavt blodtrykk eller du har familiær hjerterytmeforstyrrelse (inkludert forlenget QT-intervall)
- tidligere kramper eller epilepsi
- tidligere blodpropper eller hvis noen i familien din tidligere har hatt blodpropper, siden legemidler mot schizofreni har vært forbundet med dannelse av blodpropper
- økt nivå av hormonet prolaktin i blodet ditt
- diabetes eller risiko for diabetes
- nedsatt nyrefunksjon
- nedsatt leverfunksjon
- vektøkning
- fall i blodtrykk når du reiser deg, noe som kan forårsake besvimelse.

Dersom du har noen av disse tilstandene, vennligst rådfør deg med legen din siden han/hun kan ønske å justere dosen din, overvåke deg nøye eller avbryte behandlingen med Latuda.

### Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data hos disse pasientene.

### Andre legemidler og Latuda

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er spesielt viktig hvis du tar:

- legemidler som også virker på hjernen din, siden effekten av disse kan komme i tillegg til Latudas effekter, på en negativ måte.
- legemidler som senker blodtrykket, siden dette legemidlet også kan senke blodtrykket.
- legemidler mot Parkinsons sykdom og ”restless legs”-syndrom (urolige bein) (f.eks. levodopa) siden dette legemidlet kan redusere effekten.
- legemidler som inneholder ergotaminalkaloidderivater (til behandling av migrene) og andre legemidler som terfenadin og astemizol (brukes til behandling av høysnue og andre allergiske tilstander), cisaprid (til behandling av fordøyelsesproblemer), pimozid (til behandling av psykiatiske sykdommer), kinidin (til behandling av hjerteproblemer), bepridil (til behandling av brystmerter).

Rådfør deg med legen din dersom du tar noen av disse legemidlene siden legen din kanskje må endre dosen under behandling med Latuda.

Følgende legemidler kan øke nivået av lurasidon i blodet ditt:

- diltiazem (til behandling av høyt blodtrykk)
- erytromycin (til behandling av infeksjoner)
- flukonazol (til behandling av soppinfeksjoner)

- verapamil (til behandling av høyt blodtrykk eller brystmerter).

Følgende legemidler kan redusere nivået av lurasidon i blodet ditt:

- amprenavir, efavirenz, etravirin (til behandling av HIV-infeksjon)
- aprepitant (til behandling av kvalme og oppkast)
- armodafinil, modafinil (til behandling av døsigheit)
- bosentan (til behandling av høyt blodtrykk eller sår på fingrene)
- nafcillin (til behandling av infeksjoner)
- prednison (til behandling av betennelsesykdommer)
- rufinamid (til behandling av kramper).

Rådfør deg med legen din dersom du tar noen av disse legemidlene siden legen din kanskje må endre Latuda-dosen.

### **Inntak av Latuda sammen med mat, drikke og alkohol**

Alkohol skal unngås når du tar dette legemidlet fordi alkohol vil ha en negativ tilleggseffekt.

Du skal ikke drikke grapefruktjuice når du tar dette legemidlet. Grapefrukt kan påvirke måten dette legemidlet virker på.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke ta dette legemidlet under graviditet med mindre du har diskutert dette med legen din.

Hvis legen din har besluttet at den potensielle nytten av behandling under graviditet oppveier den potensielle risikoen for å skade det ufødte barnet, vil legen din overvåke barnet ditt nøye etter fødselen. Dette fordi følgende symptomer kan oppstå hos nyfødte av mødre som har brukt lurasidon i siste trimester (siste tre måneder) av svangerskapet:

- skjelvinger, muskelstivhet og/eller -svakheter, døsigheit, uro, pusteproblemer og sugeproblemer.

Hvis barnet ditt får noen av disse symptomene, skal du kontakte legen din.

Det er ikke kjent om lurasidon utskilles i morsmelk. Snakk med legen din dersom du ammer eller du planlegger å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Døsigheit, svimmelhet og synsforstyrrelser kan oppstå under behandling med dette legemidlet (se avsnitt 4, mulige bivirkninger). Du skal ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner før du vet at dette legemidlet ikke påvirker deg på en negativ måte.

## **3. Hvordan du bruker Latuda**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen er 37 mg én gang daglig.

Dosen kan økes eller minskes av legen din innen doseområdet 18,5 mg til 148 mg én gang daglig.

Maksimal dose skal ikke overskride 148 mg én gang daglig.

Dosen bestemmes av legen din og avhenger av:

- hvordan du reagerer på dosen
- om du tar andre legemidler (se avsnitt 2, Andre legemidler og Latuda)
- om du har nyre- eller leverproblemer

Svelg tablettene hel med vann for å maskere den bitre smaken. Prøv å ta dosen din regelmessig til samme tidspunkt hver dag, så det er lettere å huske. Du skal ta dette legemidlet sammen med mat eller etter at du har spist, siden dette hjelper kroppen din til lettere å ta opp medisinen og virke bedre.

#### **Dersom du tar for mye av Latuda**

Hvis du tar mer av dette legemidlet enn du skal, kontakt legen din øyeblikkelig. Du kan oppleve døsigheit, tretthet, unormale kroppsbevegelser, problemer med å stå eller gå, svimmelhet på grunn av lavt blodtrykk og unormale hjerteslag.

#### **Dersom du har glemt å ta Latuda**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du glemmer en dose, skal du ta den neste dosen dagen etter den glemte dosen. Hvis du glemmer to eller flere doser, skal du kontakte lege.

#### **Dersom du avbryter behandling med Latuda**

Hvis du avbryter behandling med dette legemidlet vil du miste effekten. Du skal ikke avbryte behandling med dette legemidlet med mindre legen din har fortalt deg det, siden symptomene dine kan komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du får noen av følgende symptomer **skal du øyeblikkelig søke medisinsk hjelp**:

- alvorlig allergisk reaksjon som feber, hevelse i munnen, ansikt, lepper eller tunge, åndenød, kløe, hudutslett og noen ganger fall i blodtrykk. Disse reaksjonene sees sjelden (kan berøre inntil 1 av 1000 personer).
- alvorlig utslett med blemmer på hud, munn, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom).
- Feber, svetting, muskelstivhet og redusert bevissthet. Dette kan være symptomer på en tilstand kjent som malignt nevroleptikas syndrom. Disse reaksjonene sees sjelden (kan berøre inntil 1 av 1000 personer).
- Blodpropper i vener, særlig i leggene (symptomer inkluderer hevelse, smerte og rødhet i leggen), som kan bevege seg i blodårene til lungene og forårsake brystmerter og problemer med å puste. Hvis du merker noen av disse symptomene, skal du søke medisinsk hjelp øyeblikkelig.

Følgende bivirkninger kan også forekomme:

#### **Svært vanlige bivirkninger (kan berøre flere enn 1 av 10 personer):**

- følelse av rastløshet og vanskeligheter med å sitte stille
- døsigheit

#### **Vanlige bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 10 personer):**

- Parkinsonisme: Dette er en medisinsk term som beskriver mange symptomer som inkluderer økt spyttproduksjon eller vann i munnen, sikling, rykninger i kroppen, langsom, redusert eller nedsatt kroppsbevegelse, uttrykksløst ansikt, muskelspenning, stiv nakke, muskelstivhet, små, vinglete, korte skritt og mangel på normale armbevegelser ved gange, iherdig blinking ved nikking av pannen (unormal refleks)
- taleproblemer og uvanlige muskelbevegelser, en samling symptomer kjent som ekstrapyramidale symptomer som typisk involverer uvanlige ufrivillige muskelbevegelser

- svimmelhet
- muskelspasmer og stivhet
- kvalme og oppkast
- utslett og kløe
- fordøyelsesplager
- munntørrhet eller overskudd av spytt
- magesmerter
- søvnproblemer, tretthet, oppstemthet og angst
- vektøkning
- økning i kreatinfosfokinase (et enzym i muskler) som ses på blodprøver
- økning i kreatinin (en markør for nyrefunksjon) som ses på blodprøver

**Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 100 personer):**

- uklar tale
- mareritt
- muskelverk
- leddsmerter
- problemer med å gå
- stiv holdning
- økt nivå av prolaktin, blodglukose (blodsukker) og noen leverenzymer sett på blodprøve
- økt blodtrykk
- blodtrykksfall når man reiser seg opp, som kan forårsake besvimelse
- raske hjerteslag
- forkjølelse
- hetetokter
- tåkesyn
- redusert matlyst
- svetting
- smerter ved urinering
- ukontrollerte bevegelser av munn, tunge, armer og ben (tardive dyskinesier)
- lave blodnivåer av natrium som kan føre til tretthet og forvirring, muskelkramper, krampe og koma (hyponatremi).

**Sjeldne bivirkninger (kan berøre inntil 1 av 1000 personer):**

- rhabdomyolyse som er nedbrytning av muskelfiber som fører til frigjøring av muskelfiberinnhold (myoglobin) i blodet, som muskelsmerter, kvalme, forvirring, unormale hjerteslag og unormal hjerterytme og muligens mørk urin
- økt antall eosinofiler (en type hvite blodlegemer)

**Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data):**

- redusert nivå av hvite blodlegemer (som bekjemper infeksjon) og røde blodlegemer (som bærer oksygen rundt i kroppen)
- tanker om å skade seg selv
- plutselig følelse av angst
- søvnforstyrrelser
- ør i hodet
- kramper
- brystmerter
- unormale nerveimpulser til hjertet
- langsomme hjerteslag
- diaré
- svelgeproblemer
- magekatarr
- nyresvikt

- nyfødte kan ha følgende: uro, økt eller redusert muskeltonus, skjelvinger, søvnighet, pusteproblemer eller sugeproblemer
- unormal brystforstørrelse, smerter i brystene, melkeutskillelse fra brystene
- ereksjonsproblemer
- smertefull eller manglende menstruasjon
- plutselig død forbundet med hjertesykdom

Hos eldre med demens som har tatt legemidler mot schizofreni, er det rapportert en liten økning i antall dødsfall sammenlignet med de som ikke fikk medisiner.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Latuda**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Latuda**

- Virkestoff er lurasidon.  
Hver 18,5 mg tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 18,6 mg lurasidon.  
Hver 37 mg tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 37,2 mg lurasidon.  
Hver 74 mg tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 74,5 mg lurasidon.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, pregelatinisert stivelse, krysskarmellosenatrium, hypromellose, magnesiumstearat (E470b), titandioksid (E171), makrogol, gult jernoksid (E172) (i 74 mg), indigotin (E132) (i 74 mg) og karnaubavoks (E903).

### **Hvordan Latuda ser ut og innholdet i pakningen**

Latuda 18,5 mg filmdrasjerte tablett er hvite til off-white, filmdrasjerte, runde tablett preget med "LA"

Latuda 37 mg filmdrasjerte tablett er hvite til off-white, filmdrasjerte, runde tablett preget med "LB"

Latuda 34 mg filmdrasjerte tablett er lysegrønne, filmdrasjerte, ovale tablett preget med "LD"

Latuda filmdrasjerte tablett er tilgjengelig i pakningsstørrelsene 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 i aluminium/aluminiumperforert endose blister.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.  
First Floor  
Southside  
97-105 Victoria Street  
London

SW1E 6QT  
Storbritannia

Tel: +44 (0) 207 821 2899

**Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/ Belgique/ Belgien**

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

**Lithuania/ Lietuva**

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

**Bulgaria/ България**

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

**Luxembourg/ Luxemburg**

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

**Czech republic/ Česká republika**

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

**Hungary/ Magyarország**

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

**Denmark/ Danmark**

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

**Malta**

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

**Germany/ Deutschland**

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

**Netherlands/ Nederland**

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

**Estonia/ Eesti**

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

**Norway/ Norge**

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



**Greece/ Ελλάδα**

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

**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  
Hektorovićeve 2/5  
HR-10000 Zagreb  
Tel: + 385 1 644 8232

**Ireland**

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

**Iceland/ Ísland**

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

**Austria/ Österreich**

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

**Slovak republic/ Slovenská republika**

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

**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](mailto: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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for lurasidon har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

### **Hyponatremi:**

Hyponatremi er rapportert i kliniske studier (5 alvorlige bivirkninger (SAE-er)) og 13 ikke-alvorlige bivirkninger (AE-er)) og post-markedsføring (13 SAE-er og 12 ikke-alvorlige AE-er). Med tanke på totaliteten av presenterte data, godtar PRAC at en årsakssammenheng mellom hyponatremi og bruk av lurasidon er en rimelig mulighet, og som sådan bør hyponatremi betraktes som en bivirkning (ADR) med lurasidon med frekvens mindre vanlige.

### **Hypersensitivitet:**

Basert på tilleggsinformasjon gitt av innehaveren av markedsføringstillatelsen angående antall personer med en eller flere behandlinger med frembrytende overfølsomme bivirkninger, godtar PRAC å endre frekvensen av bivirkningene overfølsomhet, utslett og pruritus fra ikke kjent til mindre vanlige, og forandre frekvensen av angioødem fra ikke kjent til sjeldne.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for lurasidon mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet lurasidon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).