

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latuda 18,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 18,6 mg lurasidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Latuda 18,5 mg filmdragerade tabletter: vita till benvita filmdragerade runda tabletter, 6 mm i diameter, präglade med "LA"

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Latuda är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna från 18 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av lurasidon är 37 mg en gång dagligen. Det krävs ingen initial dositering. Lurasidon är effektivt i dosintervallet 37 till 148 mg en gång dagligen. Dosökning ska göras efter bedömning av läkare och baseras på observerat kliniskt behandlingsvar. Den maximala dygnsdosen får inte överstiga 148 mg.

Patienter som står på doser högre än 111 mg en gång dagligen och som gör uppehåll i sin behandling i mer än 3 dagar ska återuppta sin behandling med 111 mg en gång dagligen och därefter titreras upp till optimal dos. Patienter med övrig dosering kan återuppta sin behandling med samma dos som tidigare, utan att dosen behöver titreras upp.

Äldre patienter

Dosrekommendationerna för äldre patienter med normal njurfunktion ($CrCl \geq 80$ ml/min) är desamma som för vuxna med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas utifrån deras njurfunktionsstatus (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

Data för äldre personer behandlade med högre doser av lurasidon är begränsade. Det finns inga data tillgängliga gällande äldre personer behandlade med 148 mg Latuda. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter ≥ 65 år med höga doser av Latuda.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändigt för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt (kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 och < 50 ml/min) och kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl >15 and < 30 ml/min) samt patienter med terminal njursjukdom (End Stage Renal Disease, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) är rekommenderad startdos 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg en gång dagligen. Latuda ska inte ges till patienter med ESRD om inte den potentiella nyttan är större än de eventuella riskerna. Klinisk monitorering rekommenderas vid administrering till patienter med ESRD.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas vid måttligt (Child-Pugh klass B) och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Rekommenderad startdos är 18,5 mg. Den maximala dygnsdosen för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 74 mg och för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska den inte överstiga 37 mg en gång dagligen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lurasidon för barn yngre än 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 5.2, men inga doseringsrekommendationer kan ges.

Dosjustering på grund av interaktioner

Vid kombination med måttliga CYP3A4-hämmare rekommenderas en startdos på 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg lurasidon en gång dagligen. Det kan vara nödvändigt med dosjustering av lurasidon vid kombination med svaga och måttliga CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5). För starka hämmare och inducerare av CYP3A4 se avsnitt 4.3.

Byte mellan antipsykosläkemedel

Eftersom olika antipsykosläkemedel uppvisar olika farmakodynamiska och farmakokinetiska profiler krävs att läkare övervakar byte till ett annat antipsykosläkemedel då ett sådant byte bedöms vara medicinskt befogat.

Administreringssätt

Latuda filmdragerade tabletter är avsedda för oral användning och ska tas en gång dagligen tillsammans med måltid.

Om det tas utan mat förväntas exponeringen för lurasidon bli avsevärt lägre jämfört med då det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Tabletterna ska sväljas hela för att undvika den bittra smaken. Latudatabletterna ska tas vid samma tidpunkt varje dag för ökad behandlingsföljksamhet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från några dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska övervakas noggrant under denna period.

Självmondsbenägenhet

Förekomsten av självmondsbeteende medföljer psykotiska sjukdomar och har i vissa fall rapporterats i ett tidigt skede efter insättning eller byte av antipsykotisk behandling. Högriskpatienter ska övervakas noggrant under antipsykotisk behandling.

Parkinsons sjukdom

Om antipsykosläkemedel ges till patienter med Parkinsons sjukdom kan de underliggande Parkinsonsymtomen förvärras. Läkare ska därför väga riskerna mot nyttan när Lurasidon förskrivs till patienter med Parkinsons sjukdom.

Extrapyramidala symtom (EPS)

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med extrapyramidala biverkningar som stelhet, tremor, avsaknad av ansiktsuttryck, dystonier, dregling, kutande hållning och onormal gång. I placebokontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med schizofreni observerades ökad förekomst av EPS vid behandling med Lurasidon jämfört med placebo.

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med induktion av tardiv dyskinesi, vilket kännetecknas av rytmiska ofrivilliga rörelser, framför allt av tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder, ska utsättning av alla antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon, övervägas.

Hjärt-kärlsjukdomar/QT-tidsförlängning

Försiktighet ska iaktas när Lurasidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, hereditet för QT-tidsförlängning, hypokalemi och då det används samtidigt med andra läkemedel som anses förlänga QT-tidsintervallet.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då Lurasidon ges till patienter som tidigare har drabbats av kramper eller har andra tillstånd som potentiellt kan sänka kramptröskeln.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats förekomma vid behandling med antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon. Det kännetecknas av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda halter av serumkreatinfosfokinase. Ytterligare tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om detta inträffar ska samtliga antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon, sättas ut.

Äldre patienter med demens

Lurasidon har inte undersökts hos äldre patienter med demens.

Total mortalitet

I en meta-analys av 17 kontrollerade kliniska prövningar hade äldre patienter med demens som behandlades med andra antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol, olanzapin och quetiapin, ökad risk att dö jämfört med placebo.

Cerebrovaskulär händelse

En ungefär 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har observerats för vissa atypiska antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol och olanzapin, i randomiserade placebokontrollerade kliniska prövningar för patienter med demens. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykosläkemedel eller andra patientpopulationer. Lurasidon bör användas med försiktighet till äldre patienter med riskfaktorer för stroke.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid behandling med antipsykosläkemedel. Eftersom patienter som har behandlats med antipsykosläkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med Lurasidon och förebyggande åtgärder sättas in.

Hyperprolaktinemi

Lurasidon höjer prolaktinhalterna på grund av den antagonistiska effekten på dopamin D2-receptorer.

Viktökning

Viktökning har observerats vid användning av atypiska antipsykosläkemedel. Klinisk uppföljning av vikten rekommenderas.

Hyperglykemi

Sällsynta fall av glukosrelaterade biverkningar, t.ex. ökad blodglukos, har rapporterats i kliniska prövningar av lurasidon. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas för patienter med diabetes och patienter med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus.

Ortostatisk hypotoni/synkope

Lurasidon kan orsaka ortostatisk hypotoni, möjligen på grund av dess antagonistiska effekt på den α_1 -adrenerga receptorn. Kontroll av ortostatiska vitala tecken ska övervägas hos patienter som är benägna att drabbas av blodtrycksfall.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med måttlig och svår njursvikt samt patienter med terminal njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD). Användning till patienter med ESRD har inte undersökts och därför ska lurasidon inte användas av patienter med ESRD om inte den potentiella nyttan är större än de potentiella riskerna. Klinisk monitorering rekommenderas om det ges till patienter med ESRD (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class B och C) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Försiktighet rekommenderas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Interaktion med grapefruktjuice

Grapefruktjuice ska undvikas under pågående behandling med lurasidon (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Med tanke på lurasidons primära effekter på det centrala nervsystemet, ska försiktighet iakttas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Försiktighet rekommenderas då lurasidon förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-tidsintervallet, t.ex. klass IA-antiarytmiläkemedel (t.ex. kinidin, disopyramid) och klass III-antiarytmiläkemedel (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antipsykosläkemedel och vissa antimalarialäkemedel (t.ex. meflokin).

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig administrering av lurasidon och grapefruktjuice har inte utvärderats. Grapefruktjuice hämmar CYP3A4 och kan öka serumkoncentrationen av lurasidon. Grapefruktjuice ska därför undvikas under behandling med lurasidon.

Möjliga effekter av andra läkemedel på lurasidon

Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på de dopaminerga och serotonerga receptorerna. Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 metaboliseras främst av CYP3A4.

CYP3A4-hämmare

Lurasidon är kontraindicerat med samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, kobicistat nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se avsnitt 4.3). Samadministrering av lurasidon med ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, ledde till en 9- respektive 6-faldig ökning av exponering av lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283.

Samtidig administrering av lurasidon med läkemedel som är måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kan öka exponeringen av lurasidon. Måttliga CYP3A4-hämmare, uppskattas öka CYP3A4-substratexponeringen 2-5-faldigt.

Samtidig administrering av lurasidon och diltiazem (depotberedning), en måttlig CYP3A4-hämmare, resulterade i 2,2 och 2,4-faldig ökning av exponeringen av lurasidon respektive ID-14283 (se avsnitt 4.2). Behandling med beredningsform med omedelbar frisättning skulle kunna orsaka en högre lurasidonexponering.

CYP3A4-inducerare

Det är kontraindicerat att samtidigt behandla med lurasidon och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, rifampicin) (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av lurasidon med rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, resulterade i en 6-faldig minskning av lurasidonexponeringen.

Samtidig administrering av lurasidon med svaga (t.ex. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller måttliga (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) CYP3A4-inducerare förväntas ge < 2-faldig minskning av lurasidonexponeringen under samadministreringen och upp till 2 veckor efter det att behandlingen med en svag eller måttlig CYP3A4-inducerare har avslutats.

Effekten av lurasidon bör följas upp noggrant vid samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare då doseringen kan behöva justeras.

Transportprotein

Lurasidon är ett substrat till P-gp och BCRP *in vitro* och *in vivo* är dess relevans oklar. Samtidig administrering av lurasidon och P-gp- och BCRP-hämmare kan öka exponeringen av lurasidon

Möjliga effekter av lurasidon på andra läkemedel

Samtidig administrering av lurasidon med midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, ledde till en < 1,5-faldig ökning av midazolamexponeringen. Monitorering rekommenderas vid samtidig administrering av lurasidon och CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]).

Samtidig behandling av lurasidon med digoxin (ett substrat för transportproteinet P-gp) ökade inte expositionen för digoxin och ledde endast till en lätt ökning av C_{max} (1,3 gånger). Det anses därför att lurasidon kan administreras samtidigt med digoxin. Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet P-gp och klinisk relevans av hämning av det tarmspecifika P-gp kan inte uteslutas. Samtidig administrering av P-gp-substratet dabigatran etexilate kan resultera i ökade plasma koncentrationer av dabigatran.

Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet BCRP och klinisk relevans av hämning av det tarmspecifika BCRP kan inte uteslutas. Samtidig administrering av BCRP substrat kan resultera i ökade plasma koncentrationer av dessa substrat.

Samtidig administrering av lurasidon och litium har visat på att de kliniska effekterna av litium på lurasidons farmakokinetik är försumbara och därför krävs ingen dosjustering av lurasidon. Lurasidon påverkar inte koncentrationerna av litium.

En interaktionsstudie som undersökte effekten av administrering av lurasidon till patienter som tar kombinations-p-piller med norgestimant och etinylöstradiol tydde på att lurasidon inte har några kliniska eller statistiskt betydande effekter på p-pillrets farmakokinetik eller nivåerna av könshormonbindande globulin (SHBG). Lurasidon kan därför tas tillsammans med p-piller.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användning av lurasidon hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på effekterna på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Lurasidon ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Latuda) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor (se avsnitt 5.3). Det är okänt om lurasidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos människor. Kvinnor som får Latuda ska endast amma om den potentiella nyttan av behandlingen rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Djurstudier har visat ett antal effekter på fertilitet, i huvudsak relaterade till ökningen av prolaktin, vilka inte betraktas som relevanta för människors reproduktion (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lurasidon har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska uppmanas att vara försiktiga med att använda farliga maskiner, däribland motorfordon, tills de är rimligt säkra på att lurasidon inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lurasidon har utvärderats baserat på data från kliniska studier av patienter med schizofreni som behandlats i upp till 52 veckor med doser på 18,5 -148 mg samt på erfarenheter efter marknadsintroduktion. De vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) var akatysi och sömnsvårigheter, vilka var dosrelaterade upp till 111 mg dagligen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar baserade på poolade data visas nedan i enlighet med system, organklass och Preferred Term (se tabell 1). Förekomsten av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar anges i tabellen i frekvenskategorier. Följande vedertagna termer och frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1.

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Nasofaryngit		
Blodet och lymfsystemet				Eosinofili	Leukopeni**** Neutropeni**** Anemi****
Immunsystemet		Överkänslighet			
Metabolism och nutrition		Viktökning	Minskad aptit Ökad blodglukos Hyponatremi		
Psykiska störningar		Insomni Agitation Ångest Rastlöshet	Mardrömmar Katatoni		Självmoordsbeteende**** Panikattacker*** * Sömnstörningar** **
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi Sömnsvårigheter*	Parkinsonism** Yrsel Dystoni*** Dyskinesi	Letargi Dysartri Tardiv dyskinesi	Malignt neuroleptika syndrom (NMS)	Kramper****
Ögon			Dimsyn		
Öron och balansorgan					Yrsel****
Hjärtat			Takykardi		Angina**** AV-block 1**** Bradykardi****
Blodkärl			Hypertoni Hypotoni Ortostatisk hypotoni Värmevallningar Förhöjt blodtryck		
Magtarmkanalen		Illamående Kräkningar Dyspepsi Överproduktion av saliv Muntorrhet Smärtor i övre delen av buken Magbesvär	Flatulens		Diarré**** Dysfagi**** Gastrit****
Lever och gallvägar			Förhöjt alaninaminotransferas		

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda	Hyperhidros	Angioödem	Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletalt stelhet Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	Ledstelhet Myalgi Halssmärta Ryggsmärter	Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar		Ökning av serumkreatinin	Dysuri		Njursvikt****
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Förhöjt prolaktin i blodet		Bröstförstoring** ** Bröstsmärta**** Galaktorre**** Erektildysfunktion**** Amenorre**** Dysmenorré****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Gångstörningar		Plötslig död till följd av en underliggande hjärt-kärlsjukdom observerades under det kliniska utvecklingsprogrammet****

*Sömnsvårigheter innefattar biverkningstermerna: hypersomni, hypersomnolens, sedering och somnolens

**Parkinsonism innefattar biverkningsreaktionerna: bradykinesi, kuggghjulsrigiditet, dregling, extrapyramidala störningar, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonism, psykomotorisk retardation och tremor

***Dystoni innefattar biverkningstermerna: dystoni, okulogyrisk kris, oromandibulär dystoni, tungspasmer, torticollis och trismus.

****Biverkningar observerade i kontrollerade och okontrollerade fas 2- och fas 3-studier, men förekomsten av dessa är för låg för att frekvenser ska kunna beräknas.

Beskrivning av valda biverkningar

Efter godkännandet för försäljning har allvarliga fall av hud-och andra överkänslighets-reaktioner i samband med lurasidonbehandling rapporterats, även fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats.

Relevanta biverkningar för läkemedelsklassen

Extrapyramidala symtom (EPS): I placebokontrollerade korttidsstudier var incidensen av rapporterade händelser relaterade till EPS, förutom akatysi och rastlöshet, 13,5 % hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon jämfört med 5,8 % för dem som hade fått placebo. Incidensen av akatysi hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon var 12,9 % jämfört med 3,0 % för de som hade fått placebo.

Dystoni: Symtom på dystoni, förlängda onormala sammandragningar av muskelgrupper, kan förekomma hos känsliga individer under de första behandlingsdagarna. Dystonisyntom innefattar: spasmer i nackmuskeln, som ibland framskrider till blockeringar i svalget, sväljsvårigheter, andningssvårigheter och/eller utsträckt tunga. Även om dessa symtom kan förekomma vid låga doser, är de vanligare, svårare och kraftfullare vid högre doser av första generationens antipsykosläkemedel. Förhöjd risk för akut dystoni observeras hos män och yngre åldersgrupper.

Venös tromboembolism: Fall av venös tromboembolism, däribland fall av lungemboli och djup ventrombos, har rapporterats med antipsykosläkemedel – ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering

Det finns inte något känt antidot för lurasidon och därför ska lämpliga understödjande åtgärder sättas in och patienterna följas upp och övervakas tills de återhämtat sig.

Kardiovaskulär monitorering ska omedelbart påbörjas, däribland kontinuerlig EKG-övervakning för eventuella arytmier. Om antiarytmika sätts in, observera att disopyramid, prokainamid och kinidin medför en teoretisk risk för QT-tidsförlängning när det ges till patienter som fått en akut överdos av lurasidon. På motsvarande sätt kan bretyliums och lurasidons alfablockerande egenskaper vara additiva, vilket kan medföra problematisk hypotoni.

Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder. Adrenalin och dopamin ska inte användas och inte heller andra sympatomimetika med betaagonistaktivitet, eftersom betastimulering kan förvärra hypotonin vid lurasidoninducerad alfablockad. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinerga läkemedel administreras.

Magsköljning (efter intubation om patienten är medvetslös) och tillförsel av aktivt kol med ett laxativ bör övervägas.

På grund av den sänkta medvetenhetsgraden, kramper och dystoni i nacke och hals som kan förorsakas av en överdos av lurasidon, finns det risk för aspiration vid inducerad emesis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, antipsykotika
ATC-kod: N05AE05

Verkningsmekanism

Lurasidon blockerar selektivt dopamin- och monoamineffekter. Lurasidon binder starkt till dopaminerga D2- och serotonerga 5-HT_{2A}- och 5-HT₇-receptorer med en hög affinitet på 0,994, 0,47 respektive 0,495 nM. Det blockerar också α _{2c}- och α _{2a}-adrenerga receptorer med en bindningsaffinitet på 10,8 respektive 40,7 nM. Lurasidon är också en partiell agonist till 5HT-1A-receptorn, med en bindningsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon binder inte till histaminerga eller muskarina receptorer.

Verkningsmekanismen för den mindre aktiva lurasidonmetaboliten ID-14283 är snarlik den för lurasidon.

Friska försökspersoner som gavs lurasidon i dosintervallet 9- 74 mg (10-80 mg lurasidonhydrokorid) uppvisade en dosberoende minskning av 11C-rakloprid-bindningen (en D₂/D₃-receptorligand) i nucleus caudatus, putamen och ventrala striatum, vilket detekterades med hjälp av PET-scanning (positronemissionstomografi).

Farmakodynamisk effekt

Dosen lurasidon varierade mellan 37-148 mg (ekvivalent med 40-160 mg lurasidonhydroklorid) i de viktigaste kliniska effektstudierna

Klinisk effekt

Effekten av lurasidon vid behandling av schizofreni har visats i fem placebokontrollerade, dubbelblinda, 6 veckor långa multicenterprövningar med försökspersoner som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Doserna av lurasidon var olika i de fem prövningarna och varierade från 37 till 148 mg lurasidon (motsvarande 40-160 mg lurasidonhydroklorid) en gång dagligen. I prövningar över kort tid definierades det primära effektmåttet som medelförändringen från baslinjen till vecka 6 i totala PANSS-poäng (Positive and Negative Syndrome Scale). PANSS är ett validerat verktyg med sammansatta komponenter som utgörs av fem faktorer för utvärdering av positiva symtom, negativa symtom, disorganiserade tankar, okontrollerad aggression/upprördhet och ångest/depression. Lurasidon uppvisade bättre effekt jämfört med placebo i fas 3-studierna (se tabell 2). Lurasidon gav statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo så tidigt som dag 4 i behandlingen. Lurasidon var överlägset placebo för det fördefinierade sekundära effektmåttet CGI-S (Clinical Global Impression – Severity). Effekten bekräftades också i en andra analys av behandlingssvar (definieras som $\geq 30\%$ minskning från baslinjen i totala PANSS-poäng).

Tabell 2.

Schizofrenisstudier: Total PANSS-poäng – Förändring från baslinjen till vecka 6 – MMRM för studier D1050229, D1050231 och D1050233: ITT-analysset (Intention-To-Treat)

Studiestatistik	Placebo	Lurasidondos (b) (c)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Medel vid baslinjen (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS medelförändring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-värde	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Medel vid baslinjen (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS medelförändring (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-värde	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Medel vid baslinjen (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS medelförändring (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-värde	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

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

n är antalet försökspersoner per modellestimat.

(b) p-värden för lurasidon jämfört med placebo justerades för multipla jämförelser. P-värden för olanzapin och quetiapin XR jämfört med placebo justerades ej.

(c) Lurasidondoser om 37, 74, 111 och 148 mg motsvarar 40, 80, 120 respektive 160 mg av lurasidonhydroklorid.

I korttidsstudier fann man ingen dos-respons korrelation.

Långsiktiga underhållseffekter av lurasidon (37 till 148 mg lurasidon en gång dagligen, (ekvivalent med 40 till 160 mg lurasidonhydroklorid)) demonstrerades i en 12 månader lång non-inferiority studie med quetiapin depot beredning (XR) (200 till 800 mg en gång dagligen). Lurasidon var inte sämre (non-inferior) än quetiapin XR med avseende på tiden fram till ett återfall av schizofreni. Lurasidon visade en liten ökning från baslinjen till månad 12 i kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI; medel (SD): 0,73 (3,36) kg respektive 0,28 (1,17) kg/m²) jämfört med quetiapin XR som ökade vikt med (1,23 (4,56) kg respektive BMI med 0,45 (1,63) kg/m²). Totalt sett hade lurasidon försumbar effekt på vikt och andra metabola parametrar, däribland totalt kolesterol, triglycerider och glukosnivåer.

I en långtidsstudie för att studera säkerheten, behandlades stabila patienter med 37-111 mg lurasidon (motsvarande 40-120 mg lurasidonhydroklorid) eller 2-6 mg risperidon. Över en 12 månaders period var återfallsfrekvensen 20% för lurasidon och 16% för risperidon. Skillnaderna närmade sig men nådde inte statistisk signifikans.

I en långtidsstudie utformad för att studera underhållseffekten visades att lurasidon var mer effektiv än placebo i att upprätthålla symptomkontroll och fördröja återfall av schizofreni. Patienterna hade först fått behandling för en akut episod och stabiliserats under minst 12 veckor med lurasidon, därefter randomiserades patienterna i ett dubbelblint upplägg till att antingen fortsätta med lurasidon eller placebo tills de fick recidiv av schizofrenisymptom. I den primära analysen av tid till återfall valde man att utesluta patienter som ej fått återfall fram till studiens avslut. Patienter som behandlats med lurasidon visade en signifikant längre tid till recidiv jämför med patienter som fått placebo (p=0.039). Kaplan-Meier estimaten för sannolikheten för recidiv i vecka 28 var 42,2% för lurasidon och 51,2% för placebo. Sannolikheten för behandlingsavbrott i vecka 28 var 58,2% för lurasidon och 69,9% för placebo (p=0,072).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lurasidon för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lurasidon når maximal plasmakoncentration efter ungefär 1–3 timmar.

I en studie som undersökte effekt av mat, ökade lurasidons genomsnittliga C_{max} och AUC med ungefär 2–3 gånger respektive 1,5–2 gånger när det administrerades med mat jämfört med nivåerna som observeras vid fastande tillstånd.

Distribution

Efter administrering av 37 mg lurasidon (ekvivalent med 40 mg lurasidonhydroklorid) var distributionsvolymen 6000 l. Lurasidon har hög bindningsgrad (~99 %) till serumproteiner.

Metabolism

Lurasidon metaboliseras främst via CYP3A4. De huvudsakliga biotransformationsvägarna är oxidativ N-dealkylering, hydroxylering av norbornanringen samt S-oxidation.

Lurasidon metaboliseras till två aktiva metaboliter (ID-14283 och ID-14326) och två icke-aktiva metaboliter (ID-20219 och ID-20220). Lurasidon och dess metaboliter ID-14283, ID-14326, ID-20219 och ID-20220 motsvarar ungefär 11,4; 4,1; 0,4; 24 respektive 11 % av radioaktiviteten i serum.

CYP3A4 är det viktigaste enzymet för metabolismen av den aktiva metaboliten ID-14283. Lurasidon och dessa aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på de dopaminerga och serotonerga receptorerna.

Resultaten från *in vitro*-studier visar att lurasidon inte är ett substrat till enzymerna CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1.

In vitro har lurasidon uppvisat ingen eller svagt inhiberande effekt (direkt eller tidsberoende) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) på cytokrom P450-enzymerna (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4. Baserat på dessa data förväntas lurasidon inte påverka farmakokinetiken av läkemedel som är substrat till CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1. Vid administrering av läkemedel som är substrat till CYP3A4 och har smalt terapeutiskt fönster se avsnitt 4.5.

Lurasidon är ett *in vitro*-substrat till effluxtransportproteinerna P-gp och BCRP. Lurasidon är inte föremål för aktiv upptagstransport via OATP1B1 eller OATP1B3.

Lurasidon är en hämmare av P-gp, BCRP och OCT1 *in vitro* (se avsnitt 4.5). Baserat på *in vitro*-data förväntas inte lurasidons hämmande effekt på transportproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP ha någon klinisk relevans.

Eliminering

Efter administrering av lurasidon var halveringstiden 20–40 timmar. Efter oral administrering av radioaktivt märkt lurasidon, återfanns ungefär 67 % i feces och 19 % i urin. I urin återfanns till största delen ett antal metaboliter med minimal renal utsöndring av ursprungssubstans.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för lurasidon är dosproportionell över ett dagligt dosintervall på totalt 18,5 mg till 148 mg (ekvivalent med 20 till 160 mg lurasidonhydroklorid). Steady state av lurasidon nås inom 7 dagar efter det att lurasidonbehandlingen påbörjats.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Data från friska försökspersoner ≥ 65 år är begränsad. Tillgängliga data visar att exponeringen liknade den hos försökspersoner < 65 år. Men en ökad exponering kan förväntas hos äldre personer om de har nedsatt njur- eller leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med nedsatt leverfunktion Child-Pugh klass A, B och C, där exponeringen ökar 1,5, 1,7 respektive 3 gånger.

Nedsatt njurfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion där exponeringen ökar 1,5, 1,9 respektive 2,0 gånger. Försökspersoner med terminal njursjukdom (ESRD) ($CrCl < 15$ ml/min) har inte undersökts.

Kön

I en populationsanalys av lurasidons farmakokinetik hos patienter med schizofreni förekom inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen.

Etnicitet

Det förekom inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på lurasidons farmakokinetik i en populationsanalys av farmakokinetiken hos patienter med schizofreni. Det noterades att lurasidonexponeringen hos asiater var 1,5 gånger högre än hos kaukasier.

Rökning

In vitro-studier över humana leverenzymers visar att lurasidon inte är ett substrat till CYP1A2 och rökning bör därför inte ha någon effekt på lurasidons farmakokinetik.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter undersöktes hos 49 barn i åldern 6-12 år och 56 ungdomar i åldern 13-17 år. Lurasidon administrerades som lurasidonhydroklorid i en daglig dos av antingen 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (endast 10-17 år) under 7 dagar. Man fann inget tydligt förhållande mellan erhållen plasmaexponering och ålder eller kroppsvikt. Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter i åldern 6-17 år var generellt jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Betydande fynd i djurstudier avseende dostoxicitet för lurasidon var centralt styrda endokrina förändringar på grund av förhöjda halter serumprolaktin hos råttor, hundar och apor. Höga serumnivåer av prolaktin i långtidsstudier avseende allmäntoxicitet hos råttor var förknippade med effekter på skelettet, binjurarna och reproduktionsorgan. I en långtidsstudie av allmäntoxicitet i hundar var höga nivåer av serumprolaktin förknippat med effekter på både honors och hanars reproduktionsorgan.

Hos råttor uppvisade lurasidon inte någon effekt på hanars och honors reproduktion vid orala doser på 150 respektive 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid eller på tidig embryoutveckling vid en oral dos på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på honråttor resulterade i förlängd östruscykel och försenad parning vid $\geq 1,5$ mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, medan parning och fertilitetsparametrar samt antal gulkroppar, implantationer och levande foster minskade vid 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid. Dessa effekter berodde på hyperprolaktinemi efter lurasidonbehandling, vilket påverkar östrus cykeln och parningsbeteendet samt kvarhållandet av gulkroppar hos honråttor. Detta resulterade i minskat antal implantationer och levande foster. Dessa prolaktinrelaterade effekter anses inte vara relevanta för människors reproduktion.

En enskild dos på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid till dräktiga råttor ledde till fosterexponering. I en dospilotstudie på dräktiga råttor orsakade 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid tillväxthämning hos fostren utan några tecken på teratogenicitet. Lurasidon var inte teratogent i råttor och kaniner vid exponering som liknar eller är lägre än den maximala rekommenderade dosen för människa (148 mg lurasidon ekvivalent med 160 mg lurasidonhydroklorid).

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor.

Lurasidon var inte gentoxiskt i en rad olika tester. Tumörer i bröstkörtlar och/eller hypofysen observerades i karcinogenicitetsstudier i möss och råttor och beror mest troligt på förhöjda halter av prolaktin i blodet. Dessa fynd är vanliga hos gnagare som behandlas med antipsykosläkemedel med dopamin D2-blockerande aktivitet och anses vara gnagarspecifika.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E 421)

Stärkelse, pregelatiniserad

Kroskarmellosnatrium (E468)

Hypromellos 2910 (E 464)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettdragering

Hypromellos 2910 (E 464)
Titandioxid (E 171)
Makrogol 8000
Karnaubavax (E 903)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium) innehållandes 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 tabletter. Blisterkartan har perforerade enhetsdoser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/913/001-007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latuda 37 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 37,2 mg lurasidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Latuda 37 mg filmdragerade tabletter: vita till benvita filmdragerade runda tabletter, 8 mm i diameter, präglade med "LB"

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Latuda är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna från 18 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av lurasidon är 37 mg en gång dagligen. Det krävs ingen initial dositering. Lurasidon är effektivt i dosintervallet 37 till 148 mg en gång dagligen. Dosökning ska göras efter bedömning av läkare och baseras på observerat kliniskt behandlingsvar. Den maximala dygnsdosen får inte överstiga 148 mg.

Patienter som står på doser högre än 111 mg en gång dagligen och som gör uppehåll i sin behandling i mer än 3 dagar ska återuppta sin behandling med 111 mg en gång dagligen och därefter titreras upp till optimal dos. Patienter med övrig dosering kan återuppta sin behandling med samma dos som tidigare, utan att dosen behöver titreras upp.

Äldre patienter

Dosrekommendationerna för äldre patienter med normal njurfunktion ($CrCl \geq 80$ ml/min) är desamma som för vuxna med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas utifrån deras njurfunktionsstatus (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

Data för äldre personer behandlade med högre doser av lurasidon är begränsade. Det finns inga data tillgängliga gällande äldre personer behandlade med 148 mg Latuda. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter ≥ 65 år med höga doser av Latuda.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändigt för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt (kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 och < 50 ml/min) och kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl >15 and < 30 ml/min) samt patienter med terminal njursjukdom (End Stage Renal Disease, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) är rekommenderad startdos 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg en gång dagligen. Latuda ska inte ges till patienter med ESRD om inte den potentiella nyttan är större än de eventuella riskerna. Klinisk monitorering rekommenderas vid administrering till patienter med ESRD.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändigt hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas vid måttligt (Child-Pugh klass B) och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Rekommenderad startdos är 18,5 mg. Den maximala dygnsdosen för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 74 mg och för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska den inte överstiga 37 mg en gång dagligen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lurasidon för barn yngre än 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 5.2, men inga doseringsrekommendationer kan ges.

Dosjustering på grund av interaktioner

Vid kombination med måttliga CYP3A4-hämmare rekommenderas en startdos på 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg lurasidon en gång dagligen. Det kan vara nödvändigt med dosjustering av lurasidon vid kombination med svaga och måttliga CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5). För starka hämmare och inducerare av CYP3A4 se avsnitt 4.3.

Byte mellan antipsykosläkemedel

Eftersom olika antipsykosläkemedel uppvisar olika farmakodynamiska och farmakokinetiska profiler krävs att läkare övervakar byte till ett annat antipsykosläkemedel då ett sådant byte bedöms vara medicinskt befogat.

Administreringsätt

Latuda filmdragerade tabletter är avsedda för oral användning och ska tas en gång dagligen tillsammans med måltid.

Om det tas utan mat förväntas exponeringen för lurasidon bli avsevärt lägre jämfört med då det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Tabletterna ska sväljas hela för att undvika den bittra smaken. Latudatabletterna ska tas vid samma tidpunkt varje dag för ökad behandlingsföljksamhet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från några dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska övervakas noggrant under denna period.

Självmondsbenägenhet

Förekomsten av självmondsbeteende medföljer psykotiska sjukdomar och har i vissa fall rapporterats i ett tidigt skede efter insättning eller byte av antipsykotisk behandling. Högriskpatienter ska övervakas noggrant under antipsykotisk behandling.

Parkinsons sjukdom

Om antipsykosläkemedel ges till patienter med Parkinsons sjukdom kan de underliggande Parkinsonsymtomen förvärras. Läkare ska därför väga riskerna mot nyttan när Lurasidon förskrivs till patienter med Parkinsons sjukdom.

Extrapyramidala symtom (EPS)

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med extrapyramidala biverkningar som stelhet, tremor, avsaknad av ansiktsuttryck, dystonier, dregling, kutande hållning och onormal gång. I placebokontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med schizofreni observerades ökad förekomst av EPS vid behandling med Lurasidon jämfört med placebo.

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med induktion av tardiv dyskinesi, vilket kännetecknas av rytmiska ofrivilliga rörelser, framför allt av tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder, ska utsättning av alla antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon, övervägas.

Hjärt-kärlsjukdomar/QT-tidsförlängning

Försiktighet ska iaktas när Lurasidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, hereditet för QT-tidsförlängning, hypokalemi och då det används samtidigt med andra läkemedel som anses förlänga QT-tidsintervallet.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då Lurasidon ges till patienter som tidigare har drabbats av kramper eller har andra tillstånd som potentiellt kan sänka kramptröskeln.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats förekomma vid behandling med antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon. Det kännetecknas av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda halter av serumkreatinfosfokinase. Ytterligare tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om detta inträffar ska samtliga antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon, sättas ut.

Äldre patienter med demens

Lurasidon har inte undersökts hos äldre patienter med demens.

Total mortalitet

I en meta-analys av 17 kontrollerade kliniska prövningar hade äldre patienter med demens som behandlades med andra antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol, olanzapin och quetiapin, ökad risk att dö jämfört med placebo.

Cerebrovaskulär händelse

En ungefär 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har observerats för vissa atypiska antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol och olanzapin, i randomiserade placebokontrollerade kliniska prövningar för patienter med demens. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykosläkemedel eller andra patientpopulationer. Lurasidon bör användas med försiktighet till äldre patienter med riskfaktorer för stroke.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid behandling med antipsykosläkemedel. Eftersom patienter som har behandlats med antipsykosläkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med Lurasidon och förebyggande åtgärder sättas in.

Hyperprolaktinemi

Lurasidon höjer prolaktinhalterna på grund av den antagonistiska effekten på dopamin D2-receptorer.

Viktökning

Viktökning har observerats vid användning av atypiska antipsykosläkemedel. Klinisk uppföljning av vikten rekommenderas.

Hyperglykemi

Sällsynta fall av glukosrelaterade biverkningar, t.ex. ökad blodglukos, har rapporterats i kliniska prövningar av lurasidon. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas för patienter med diabetes och patienter med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus.

Ortostatisk hypotoni/synkope

Lurasidon kan orsaka ortostatisk hypotoni, möjligen på grund av dess antagonistiska effekt på den α 1-adrenerga receptorn. Kontroll av ortostatiska vitala tecken ska övervägas hos patienter som är benägna att drabbas av blodtrycksfall.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med måttlig och svår njursvikt samt patienter med terminal njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD). Användning till patienter med ESRD har inte undersökts och därför ska lurasidon inte användas av patienter med ESRD om inte den potentiella nyttan är större än de potentiella riskerna. Klinisk monitorering rekommenderas om det ges till patienter med ESRD (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class B och C) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Försiktighet rekommenderas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Interaktion med grapefruktjuice

Grapefruktjuice ska undvikas under pågående behandling med lurasidon (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Med tanke på lurasidons primära effekter på det centrala nervsystemet, ska försiktighet iakttas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Försiktighet rekommenderas då lurasidon förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-tidsintervallet, t.ex. klass IA-antiarytmiläkemedel (t.ex. kinidin, disopyramid) och klass III-antiarytmiläkemedel (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antipsykosläkemedel och vissa antimalarialäkemedel (t.ex. meflokin).

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig administrering av lurasidon och grapefruktjuice har inte utvärderats. Grapefruktjuice hämmar CYP3A4 och kan öka serumkoncentrationen av lurasidon. Grapefruktjuice ska därför undvikas under behandling med lurasidon.

Möjliga effekter av andra läkemedel på lurasidon

Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på de dopaminerga och serotonerga receptorerna. Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 metaboliseras främst av CYP3A4.

CYP3A4-hämmare

Lurasidon är kontraindicerat med samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, kobicistat nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se avsnitt 4.3). Samadministrering av lurasidon med ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, ledde till en 9- respektive 6-faldig ökning av exponering av lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283.

Samtidig administrering av lurasidon med läkemedel som är måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kan öka exponeringen av lurasidon. Måttliga CYP3A4-hämmare, uppskattas öka CYP3A4-substratexponeringen 2-5-faldigt.

Samtidig administrering av lurasidon och diltiazem (depotberedning), en måttlig CYP3A4-hämmare, resulterade i 2,2 och 2,4-faldig ökning av exponeringen av lurasidon respektive ID-14283 (se avsnitt 4.2). Behandling med beredningsform med omedelbar frisättning skulle kunna orsaka en högre lurasidonexponering.

CYP3A4-inducerare

Det är kontraindicerat att samtidigt behandla med lurasidon och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, rifampicin) (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av lurasidon med rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, resulterade i en 6-faldig minskning av lurasidonexponeringen.

Samtidig administrering av lurasidon med svaga (t.ex. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller måttliga (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) CYP3A4-inducerare förväntas ge < 2-faldig minskning av lurasidonexponeringen under samadministreringen och upp till 2 veckor efter det att behandlingen med en svag eller måttlig CYP3A4-inducerare har avslutats.

Effekten av lurasidon bör följas upp noggrant vid samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare då doseringen kan behöva justeras.

Transportprotein

Lurasidon är ett substrat till P-gp och BCRP *in vitro* och *in vivo* är dess relevans oklar. Samtidig administrering av lurasidon och P-gp- och BCRP-hämmare kan öka exponeringen av lurasidon

Möjliga effekter av lurasidon på andra läkemedel

Samtidig administrering av lurasidon med midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, ledde till en < 1,5-faldig ökning av midazolamexponeringen. Monitorering rekommenderas vid samtidig administrering av lurasidon och CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]).

Samtidig behandling av lurasidon med digoxin (ett substrat för transportproteinet P-gp) ökade inte expositionen för digoxin och ledde endast till en lätt ökning av C_{max} (1,3 gånger). Det anses därför att lurasidon kan administreras samtidigt med digoxin. Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet P-gp och klinisk relevans av hämning av det tarmspecifika P-gp kan inte uteslutas. Samtidig administrering av P-gp-substratet dabigatran etexilate kan resultera i ökade plasma koncentrationer av dabigatran.

Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet BCRP och klinisk relevans av hämning av det tarmspecifika BCRP kan inte uteslutas. Samtidig administrering av BCRP substrat kan resultera i ökade plasma koncentrationer av dessa substrat.

Samtidig administrering av lurasidon och litium har visat på att de kliniska effekterna av litium på lurasidons farmakokinetik är försumbara och därför krävs ingen dosjustering av lurasidon. Lurasidon påverkar inte koncentrationerna av litium.

En interaktionsstudie som undersökte effekten av administrering av lurasidon till patienter som tar kombinations-p-piller med norgestimol och etinylöstradiol tydde på att lurasidon inte har några kliniska eller statistiskt betydande effekter på p-pillrets farmakokinetik eller nivåerna av könshormonbindande globulin (SHBG). Lurasidon kan därför tas tillsammans med p-piller.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användning av lurasidon hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på effekterna på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Lurasidon ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Latuda) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor (se avsnitt 5.3). Det är okänt om lurasidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos människor. Kvinnor som får Latuda ska endast amma om den potentiella nyttan av behandlingen rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Djurstudier har visat ett antal effekter på fertilitet, i huvudsak relaterade till ökningen av prolaktin, vilka inte betraktas som relevanta för människors reproduktion (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lurasidon har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska uppmanas att vara försiktiga med att använda farliga maskiner, däribland motorfordon, tills de är rimligt säkra på att lurasidon inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lurasidon har utvärderats baserat på data från kliniska studier av patienter med schizofreni som behandlats i upp till 52 veckor med doser på 18,5 -148 mg samt på erfarenheter efter marknadsintroduktion. De vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) var akatysi och sömnsvårigheter, vilka var dosrelaterade upp till 111 mg dagligen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar baserade på poolade data visas nedan i enlighet med system, organklass och Preferred Term (se tabell 1). Förekomsten av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar anges i tabellen i frekvenskategorier. Följande vedertagna termer och frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1.

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Nasofaryngit		
Blodet och lymfsystemet				Eosinofili	Leukopeni**** Neutropeni**** Anemi****
Immunsystemet		Överkänslighet			
Metabolism och nutrition		Viktökning	Minskad aptit Ökad blodglukos Hyponatremi		
Psykiska störningar		Insomni Agitation Ångest Rastlöshet	Mardrömmar Katatoni		Självmondsbeteende**** Panikattacker*** * Sömnstörningar** **
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi Sömnsvårigheter*	Parkinsonism** Yrsel Dystoni*** Dyskinesi	Letargi Dysartri Tardiv dyskinesi	Malignt neuroleptika syndrom (NMS)	Kramper****
Ögon			Dimsyn		
Öron och balansorgan					Yrsel****
Hjärtat			Takykardi		Angina**** AV-block 1**** Bradykardi****
Blodkärl			Hypertoni Hypotoni Ortostatisk hypotoni Värmevallningar Förhöjt blodtryck		
Magtarmkanalen		Illamående Kräkningar Dyspepsi Överproduktion av saliv Muntorrhet Smärtor i övre delen av buken Magbesvär	Flatulens		Diarré**** Dysfagi**** Gastrit****
Lever och gallvägar			Förhöjt alaninaminotransferas		

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda	Hyperhidros	Angioödem	Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletalt stelhet Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	Ledstelhet Myalgi Halssmärta Ryggsmärter	Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar		Ökning av serumkreatinin	Dysuri		Njursvikt****
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Förhöjt prolaktin i blodet		Bröstförstoring** ** Bröstsmärta**** Galaktorre**** Erektildysfunktion**** Amenorre**** Dysmenorré****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Gångstörningar		Plötslig död till följd av en underliggande hjärt-kärlsjukdom observerades under det kliniska utvecklingsprogrammet****

*Sömnsvårigheter innefattar biverkningstermerna: hypersomni, hypersomnolens, sedering och somnolens

**Parkinsonism innefattar biverkningsreaktionerna: bradykinesi, kuggghjulsrigiditet, dregling, extrapyramidala störningar, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonism, psykomotorisk retardation och tremor

***Dystoni innefattar biverkningstermerna: dystoni, okulogyrisk kris, oromandibulär dystoni, tungspasmer, torticollis och trismus.

****Biverkningar observerade i kontrollerade och okontrollerade fas 2- och fas 3-studier, men förekomsten av dessa är för låg för att frekvenser ska kunna beräknas.

Beskrivning av valda biverkningar

Efter godkännandet för försäljning har allvarliga fall av hud-och andra överkänslighets-reaktioner i samband med lurasidonbehandling rapporterats, även fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats.

Relevanta biverkningar för läkemedelsklassen

Extrapyramidala symtom (EPS): I placebokontrollerade korttidsstudier var incidensen av rapporterade händelser relaterade till EPS, förutom akatysi och rastlöshet, 13,5 % hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon jämfört med 5,8 % för dem som hade fått placebo. Incidensen av akatysi hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon var 12,9 % jämfört med 3,0 % för de som hade fått placebo.

Dystoni: Symtom på dystoni, förlängda onormala sammandragningar av muskelgrupper, kan förekomma hos känsliga individer under de första behandlingsdagarna. Dystonisyntom innefattar: spasmer i nackmuskeln, som ibland framskrider till blockeringar i svalget, sväljsvårigheter, andningssvårigheter och/eller utsträckt tunga. Även om dessa symtom kan förekomma vid låga doser,

är de vanligare, svårare och kraftfullare vid högre doser av första generationens antipsykosläkemedel. Förhöjd risk för akut dystoni observeras hos män och yngre åldersgrupper.

Venös tromboembolism: Fall av venös tromboembolism, däribland fall av lungemboli och djup ventrombos, har rapporterats med antipsykosläkemedel – ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering

Det finns inte något känt antidot för lurasidon och därför ska lämpliga understödjande åtgärder sättas in och patienterna följas upp och övervakas tills de återhämtat sig.

Kardiovaskulär monitorering ska omedelbart påbörjas, däribland kontinuerlig EKG-övervakning för eventuella arytmier. Om antiarytmika sätts in, observera att disopyramid, prokainamid och kinidin medför en teoretisk risk för QT-tidsförlängning när det ges till patienter som fått en akut överdos av lurasidon. På motsvarande sätt kan bretyliums och lurasidons alfablockerande egenskaper vara additiva, vilket kan medföra problematisk hypotoni.

Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder. Adrenalin och dopamin ska inte användas och inte heller andra sympatomimetika med betaagonistaktivitet, eftersom betastimulering kan förvärra hypotonin vid lurasidoninducerad alfablockad. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinerga läkemedel administreras.

Magsköljning (efter intubation om patienten är medvetslös) och tillförsel av aktivt kol med ett laxativ bör övervägas.

På grund av den sänkta medvetenhetsgraden, kramper och dystoni i nacke och hals som kan förorsakas av en överdos av lurasidon, finns det risk för aspiration vid inducerad emesis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, antipsykotika
ATC-kod: N05AE05

Verkningsmekanism

Lurasidon blockerar selektivt dopamin- och monoamineffekter. Lurasidon binder starkt till dopaminerga D2- och serotonerga 5-HT_{2A}- och 5-HT₇-receptorer med en hög affinitet på 0,994, 0,47 respektive 0,495 nM. Det blockerar också α_2c - och α_2a -adrenerga receptorer med en bindningsaffinitet på 10,8 respektive 40,7 nM. Lurasidon är också en partiell agonist till 5HT-1A-receptorn, med en bindningsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon binder inte till histaminerga eller muskarina receptorer.

Verkningsmekanismen för den mindre aktiva lurasidonmetaboliten ID-14283 är snarlik den för lurasidon.

Friska försökspersoner som gavs lurasidon i dosintervallet 9- 74 mg (10-80 mg lurasidonhydrokorid) uppvisade en dosberoende minskning av 11C-rakloprid-bindningen (en D2/D3-receptorligand) i

nucleus caudatus, putamen och ventrala striatum, vilket detekterades med hjälp av PET-scanning (positronemissionstomografi).

Farmakodynamisk effekt

Dosen lurasidon varierade mellan 37-148 mg (ekvivalent med 40-160 mg lurasidonhydroklorid) i de viktigaste kliniska effektstudierna

Klinisk effekt

Effekten av lurasidon vid behandling av schizofreni har visats i fem placebokontrollerade, dubbelblinda, 6 veckor långa multicenterprövningar med försökspersoner som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Doserna av lurasidon var olika i de fem prövningarna och varierade från 37 till 148 mg lurasidon (motsvarande 40-160 mg lurasidonhydroklorid) en gång dagligen. I prövningar över kort tid definierades det primära effektmåttet som medelförändringen från baslinjen till vecka 6 i totala PANSS-poäng (Positive and Negative Syndrome Scale). PANSS är ett validerat verktyg med sammansatta komponenter som utgörs av fem faktorer för utvärdering av positiva symtom, negativa symtom, disorganiserade tankar, okontrollerad aggression/upprördhet och ångest/depression. Lurasidon uppvisade bättre effekt jämfört med placebo i fas 3-studierna (se tabell 2). Lurasidon gav statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo så tidigt som dag 4 i behandlingen. Lurasidon var överlägset placebo för det fördefinierade sekundära effektmåttet CGI-S (Clinical Global Impression – Severity). Effekten bekräftades också i en andra analys av behandlingssvar (definieras som $\geq 30\%$ minskning från baslinjen i totala PANSS-poäng).

Tabell 2.

Schizofrenisstudier: Total PANSS-poäng – Förändring från baslinjen till vecka 6 – MMRM för studier D1050229, D1050231 och D1050233: ITT-analysset (Intention-To-Treat)

Studiestatistik	Placebo	Lurasidondos (b) (c)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Medel vid baslinjen (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS medelförändring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-värde	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Medel vid baslinjen (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS medelförändring (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-värde	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Medel vid baslinjen (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS medelförändring (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-värde	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

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

n är antalet försökspersoner per modellestimat.

(b) p-värden för lurasidon jämfört med placebo justerades för multipla jämförelser. P-värden för olanzapin och quetiapin XR jämfört med placebo justerades ej.

(c) Lurasidondoser om 37, 74, 111 och 148 mg motsvarar 40, 80, 120 respektive 160 mg av lurasidonhydroklorid.

I korttidsstudier fann man ingen dos-respons korrelation.

Långsiktiga underhållseffekter av lurasidon (37 till 148 mg lurasidon en gång dagligen, (ekvivalent med 40 till 160 mg lurasidonhydroklorid)) demonstrerades i en 12 månader lång non-inferiority studie med quetiapin depot beredning (XR) (200 till 800 mg en gång dagligen). Lurasidon var inte sämre (non-inferior) än quetiapin XR med avseende på tiden fram till ett återfall av schizofreni. Lurasidon visade en liten ökning från baslinjen till månad 12 i kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI; medel (SD): 0,73 (3,36) kg respektive 0,28 (1,17) kg/m²) jämfört med quetiapin XR som ökade vikt med (1,23 (4,56) kg respektive BMI med 0,45 (1,63) kg/m²). Totalt sett hade lurasidon försumbar effekt på vikt och andra metabola parametrar, däribland totalt kolesterol, triglycerider och glukosnivåer.

I en långtidsstudie för att studera säkerheten, behandlades stabila patienter med 37-111 mg lurasidon (motsvarande 40-120 mg lurasidonhydroklorid) eller 2-6 mg risperidon. Över en 12 månaders period var återfallsfrekvensen 20% för lurasidon och 16% för risperidon. Skillnaderna närmade sig men nådde inte statistisk signifikans.

I en långtidsstudie utformad för att studera underhållseffekten visades att lurasidon var mer effektiv än placebo i att upprätthålla symptomkontroll och fördröja återfall av schizofreni. Patienterna hade först fått behandling för en akut episod och stabiliserats under minst 12 veckor med lurasidon, därefter randomiserades patienterna i ett dubbelblint upplägg till att antingen fortsätta med lurasidon eller placebo tills de fick recidiv av schizofrenisymptom. I den primära analysen av tid till återfall valde man att utesluta patienter som ej fått återfall fram till studiens avslut. Patienter som behandlats med lurasidon visade en signifikant längre tid till recidiv jämfört med patienter som fått placebo (p=0.039). Kaplan-Meier estimaten för sannolikheten för recidiv i vecka 28 var 42,2% för lurasidon och 51,2% för placebo. Sannolikheten för behandlingsavbrott i vecka 28 var 58,2% för lurasidon och 69,9% för placebo (p=0,072).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lurasidon för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lurasidon når maximal plasmakoncentration efter ungefär 1–3 timmar.

I en studie som undersökte effekt av mat, ökade lurasidons genomsnittliga C_{max} och AUC med ungefär 2–3 gånger respektive 1,5–2 gånger när det administrerades med mat jämfört med nivåerna som observeras vid fastande tillstånd.

Distribution

Efter administrering av 37 mg lurasidon (ekvivalent med 40 mg lurasidonhydroklorid) var distributionsvolymen 6000 l. Lurasidon har hög bindningsgrad (~99 %) till serumproteiner.

Metabolism

Lurasidon metaboliseras främst via CYP3A4. De huvudsakliga biotransformationsvägarna är oxidativ N-dealkylering, hydroxylering av norbornanringen samt S-oxidation.

Lurasidon metaboliseras till två aktiva metaboliter (ID-14283 och ID-14326) och två icke-aktiva metaboliter (ID-20219 och ID-20220). Lurasidon och dess metaboliter ID-14283, ID-14326, ID-20219 och ID-20220 motsvarar ungefär 11,4; 4,1; 0,4; 24 respektive 11 % av radioaktiviteten i serum.

CYP3A4 är det viktigaste enzymet för metabolismen av den aktiva metaboliten ID-14283. Lurasidon och dessa aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på de dopaminerga och serotonerga receptorerna.

Resultaten från *in vitro*-studier visar att lurasidon inte är ett substrat till enzymerna CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1.

In vitro har lurasidon uppvisat ingen eller svagt inhiberande effekt (direkt eller tidsberoende) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) på cytokrom P450-enzymerna (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4. Baserat på dessa data förväntas lurasidon inte påverka farmakokinetiken av läkemedel som är substrat till CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1. Vid administrering av läkemedel som är substrat till CYP3A4 och har smalt terapeutiskt fönster se avsnitt 4.5.

Lurasidon är ett *in vitro*-substrat till effluxtransportproteinerna P-gp och BCRP. Lurasidon är inte föremål för aktiv upptagstransport via OATP1B1 eller OATP1B3.

Lurasidon är en hämmare av P-gp, BCRP och OCT1 *in vitro* (se avsnitt 4.5). Baserat på *in vitro*-data förväntas inte lurasidons hämmande effekt på transportproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP ha någon klinisk relevans.

Eliminering

Efter administrering av lurasidon var halveringstiden 20–40 timmar. Efter oral administrering av radioaktivt märkt lurasidon, återfanns ungefär 67 % i feces och 19 % i urin. I urin återfanns till största delen ett antal metaboliter med minimal renal utsöndring av ursprungssubstans.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för lurasidon är dosproportionell över ett dagligt dosintervall på totalt 18,5 mg till 148 mg (ekvivalent med 20 till 160 mg lurasidonhydroklorid). Steady state av lurasidon nås inom 7 dagar efter det att lurasidonbehandlingen påbörjats.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Data från friska försökspersoner ≥ 65 år är begränsad. Tillgängliga data visar att exponeringen liknade den hos försökspersoner < 65 år. Men en ökad exponering kan förväntas hos äldre personer om de har nedsatt njur- eller leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med nedsatt leverfunktion Child-Pugh klass A, B och C, där exponeringen ökar 1,5, 1,7 respektive 3 gånger.

Nedsatt njurfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion där exponeringen ökar 1,5, 1,9 respektive 2,0 gånger. Försökspersoner med terminal njursjukdom (ESRD) ($CrCl < 15$ ml/min) har inte undersökts.

Kön

I en populationsanalys av lurasidons farmakokinetik hos patienter med schizofreni förekom inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen.

Etnicitet

Det förekom inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på lurasidons farmakokinetik i en populationsanalys av farmakokinetiken hos patienter med schizofreni. Det noterades att lurasidonexponeringen hos asiater var 1,5 gånger högre än hos kaukasier.

Rökning

In vitro-studier över humana leverenzymers visar att lurasidon inte är ett substrat till CYP1A2 och rökning bör därför inte ha någon effekt på lurasidons farmakokinetik.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter undersöktes hos 49 barn i åldern 6-12 år och 56 ungdomar i åldern 13-17 år. Lurasidon administrerades som lurasidonhydroklorid i en daglig dos av antingen 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (endast 10-17 år) under 7 dagar. Man fann inget tydligt förhållande mellan erhållen plasmaexponering och ålder eller kroppsvikt. Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter i åldern 6-17 år var generellt jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Betydande fynd i djurstudier avseende dostoxicitet för lurasidon var centralt styrda endokrina förändringar på grund av förhöjda halter serumprolaktin hos råttor, hundar och apor. Höga serumnivåer av prolaktin i långtidsstudier avseende allmäntoxicitet hos råtthonor var förknippade med effekter på skelettet, binjurarna och reproduktionsorgan. I en långtidsstudie av allmäntoxicitet i hundar var höga nivåer av serumprolaktin förknippat med effekter på både honors och hanars reproduktionsorgan.

Hos råttor uppvisade lurasidon inte någon effekt på hanars och honors reproduktion vid orala doser på 150 respektive 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid eller på tidig embryoutveckling vid en oral dos på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på honråttor resulterade i förlängd östruscykel och försenad parning vid $\geq 1,5$ mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, medan parning och fertilitetsparametrar samt antal gulkroppar, implantationer och levande foster minskade vid 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid. Dessa effekter berodde på hyperprolaktinemi efter lurasidonbehandling, vilket påverkar östrus cykeln och parningsbeteendet samt kvarhållandet av gulkroppar hos honråttor. Detta resulterade i minskat antal implantationer och levande foster. Dessa prolaktinrelaterade effekter anses inte vara relevanta för människors reproduktion.

En enskild dos på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid till dräktiga råttor ledde till fosterexponering. I en dospilotstudie på dräktiga råttor orsakade 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid tillväxthämning hos fostren utan några tecken på teratogenicitet. Lurasidon var inte teratogent i råttor och kaniner vid exponering som liknar eller är lägre än den maximala rekommenderade dosen för människa (148 mg lurasidon ekvivalent med 160 mg lurasidonhydroklorid).

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor.

Lurasidon var inte gentoxiskt i en rad olika tester. Tumörer i bröstkörtlar och/eller hypofysen observerades i karcinogenicitetsstudier i möss och råttor och beror mest troligt på förhöjda halter av prolaktin i blodet. Dessa fynd är vanliga hos gnagare som behandlas med antipsykosläkemedel med dopamin D2-blockerande aktivitet och anses vara gnagarspecifika.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E 421)

Stärkelse, pregelatiniserad

Kroskarmellosnatrium (E468)

Hypromellos 2910 (E 464)

Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettdragering

Hypromellos 2910 (E 464)

Titandioxid (E 171)

Makrogol 8000

Karnaubavax (E 903)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium) innehållandes 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 tabletter. Blisterkartan har perforerade enhetsdoser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.

First Floor

Southside

97-105 Victoria Street

London

SW1E 6QT

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/913/008-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latuda 74 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 74,5 mg lurasidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Latuda 74 mg filmdragerade tabletter: blekt gröna filmdragerade ovala tabletter, 12 mm x 7 mm, präglade med "LD"

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Latuda är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna från 18 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos av lurasidon är 37 mg en gång dagligen. Det krävs ingen initial dositering. Lurasidon är effektivt i dosintervallet 37 till 148 mg en gång dagligen. Dosökning ska göras efter bedömning av läkare och baseras på observerat kliniskt behandlingsvar. Den maximala dygnsdosen får inte överstiga 148 mg.

Patienter som står på doser högre än 111 mg en gång dagligen och som gör uppehåll i sin behandling i mer än 3 dagar ska återuppta sin behandling med 111 mg en gång dagligen och därefter titreras upp till optimal dos. Patienter med övrig dosering kan återuppta sin behandling med samma dos som tidigare, utan att dosen behöver titreras upp.

Äldre patienter

Dosrekommendationerna för äldre patienter med normal njurfunktion ($CrCl \geq 80$ ml/min) är desamma som för vuxna med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas utifrån deras njurfunktionsstatus (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

Data för äldre personer behandlade med högre doser av lurasidon är begränsade. Det finns inga data tillgängliga gällande äldre personer behandlade med 148 mg Latuda. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter ≥ 65 år med höga doser av Latuda.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändigt för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt (kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 och < 50 ml/min) och kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl >15 and < 30 ml/min) samt patienter med terminal njursjukdom (End Stage Renal Disease, ESRD) (CrCl < 15 ml/min) är rekommenderad startdos 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg en gång dagligen. Latuda ska inte ges till patienter med ESRD om inte den potentiella nyttan är större än de eventuella riskerna. Klinisk monitorering rekommenderas vid administrering till patienter med ESRD.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändigt hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas vid måttligt (Child-Pugh klass B) och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Rekommenderad startdos är 18,5 mg. Den maximala dygnsdosen för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 74 mg och för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska den inte överstiga 37 mg en gång dagligen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lurasidon för barn yngre än 18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 5.2, men inga doseringsrekommendationer kan ges.

Dosjustering på grund av interaktioner

Vid kombination med måttliga CYP3A4-hämmare rekommenderas en startdos på 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg lurasidon en gång dagligen. Det kan vara nödvändigt med dosjustering av lurasidon vid kombination med svaga och måttliga CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5). För starka hämmare och inducerare av CYP3A4 se avsnitt 4.3.

Byte mellan antipsykosläkemedel

Eftersom olika antipsykosläkemedel uppvisar olika farmakodynamiska och farmakokinetiska profiler krävs att läkare övervakar byte till ett annat antipsykosläkemedel då ett sådant bytebedöms vara medicinskt befogat.

Administreringsätt

Latuda filmdragerade tabletter är avsedda för oral användning och ska tas en gång dagligen tillsammans med måltid.

Om det tas utan mat förväntas exponeringen för lurasidon bli avsevärt lägre jämfört med då det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Tabletterna ska sväljas hela för att undvika den bittra smaken. Latudatabletterna ska tas vid samma tidpunkt varje dag för ökad behandlingsföljksamhet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från några dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska övervakas noggrant under denna period.

Självmondsbenägenhet

Förekomsten av självmondsbeteende medföljer psykotiska sjukdomar och har i vissa fall rapporterats i ett tidigt skede efter insättning eller byte av antipsykotisk behandling. Högriskpatienter ska övervakas noggrant under antipsykotisk behandling.

Parkinsons sjukdom

Om antipsykosläkemedel ges till patienter med Parkinsons sjukdom kan de underliggande Parkinsonsymtomen förvärras. Läkare ska därför väga riskerna mot nyttan när Lurasidon förskrivs till patienter med Parkinsons sjukdom.

Extrapyramidala symtom (EPS)

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med extrapyramidala biverkningar som stelhet, tremor, avsaknad av ansiktsuttryck, dystonier, dregling, kutande hållning och onormal gång. I placebokontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med schizofreni observerades ökad förekomst av EPS vid behandling med Lurasidon jämfört med placebo.

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med induktion av tardiv dyskinesi, vilket kännetecknas av rytmiska ofrivilliga rörelser, framför allt av tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder, ska utsättning av alla antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon, övervägas.

Hjärt-kärlsjukdomar/QT-tidsförlängning

Försiktighet ska iaktas när Lurasidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, hereditet för QT-tidsförlängning, hypokalemi och då det används samtidigt med andra läkemedel som anses förlänga QT-tidsintervallet.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då Lurasidon ges till patienter som tidigare har drabbats av kramper eller har andra tillstånd som potentiellt kan sänka kramptröskeln.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats förekomma vid behandling med antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon. Det kännetecknas av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda halter av serumkreatinfosfokinase. Ytterligare tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om detta inträffar ska samtliga antipsykosläkemedel, däribland Lurasidon, sättas ut.

Äldre patienter med demens

Lurasidon har inte undersökts hos äldre patienter med demens.

Total mortalitet

I en meta-analys av 17 kontrollerade kliniska prövningar hade äldre patienter med demens som behandlades med andra antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol, olanzapin och quetiapin, ökad risk att dö jämfört med placebo.

Cerebrovaskulär händelse

En ungefär 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har observerats för vissa atypiska antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol och olanzapin, i randomiserade placebokontrollerade kliniska prövningar för patienter med demens. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykosläkemedel eller andra patientpopulationer. Lurasidon bör användas med försiktighet till äldre patienter med riskfaktorer för stroke.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid behandling med antipsykosläkemedel. Eftersom patienter som har behandlats med antipsykosläkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med Lurasidon och förebyggande åtgärder sättas in.

Hyperprolaktinemi

Lurasidon höjer prolaktinhalterna på grund av den antagonistiska effekten på dopamin D2-receptorer.

Viktökning

Viktökning har observerats vid användning av atypiska antipsykosläkemedel. Klinisk uppföljning av vikten rekommenderas.

Hyperglykemi

Sällsynta fall av glukosrelaterade biverkningar, t.ex. ökad blodglukos, har rapporterats i kliniska prövningar av lurasidon. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas för patienter med diabetes och patienter med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus.

Ortostatisk hypotoni/synkope

Lurasidon kan orsaka ortostatisk hypotoni, möjligen på grund av dess antagonistiska effekt på den α_1 -adrenerga receptorn. Kontroll av ortostatiska vitala tecken ska övervägas hos patienter som är benägna att drabbas av blodtrycksfall.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med måttlig och svår njursvikt samt patienter med terminal njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD). Användning till patienter med ESRD har inte undersökts och därför ska lurasidon inte användas av patienter med ESRD om inte den potentiella nyttan är större än de potentiella riskerna. Klinisk monitorering rekommenderas om det ges till patienter med ESRD (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjusteringar rekommenderas för patienter med måttligt och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class B och C) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Försiktighet rekommenderas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Interaktion med grapefruktjuice

Grapefruktjuice ska undvikas under pågående behandling med lurasidon (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Med tanke på lurasidons primära effekter på det centrala nervsystemet, ska försiktighet iakttas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Försiktighet rekommenderas då lurasidon förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-tidsintervallet, t.ex. klass IA-antiarytmiläkemedel (t.ex. kinidin, disopyramid) och klass III-antiarytmiläkemedel (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antipsykosläkemedel och vissa antimalarialäkemedel (t.ex. meflokin).

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig administrering av lurasidon och grapefruktjuice har inte utvärderats. Grapefruktjuice hämmar CYP3A4 och kan öka serumkoncentrationen av lurasidon. Grapefruktjuice ska därför undvikas under behandling med lurasidon.

Möjliga effekter av andra läkemedel på lurasidon

Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på de dopaminerga och serotonerga receptorerna. Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 metaboliseras främst av CYP3A4.

CYP3A4-hämmare

Lurasidon är kontraindicerat med samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, kobicistat nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se avsnitt 4.3). Samadministrering av lurasidon med ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, ledde till en 9- respektive 6-faldig ökning av exponering av lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283.

Samtidig administrering av lurasidon med läkemedel som är måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kan öka exponeringen av lurasidon. Måttliga CYP3A4-hämmare, uppskattas öka CYP3A4-substratexponeringen 2-5-faldigt.

Samtidig administrering av lurasidon och diltiazem (depotberedning), en måttlig CYP3A4-hämmare, resulterade i 2,2 och 2,4-faldig ökning av exponeringen av lurasidon respektive ID-14283 (se avsnitt 4.2). Behandling med beredningsform med omedelbar frisättning skulle kunna orsaka en högre lurasidonexponering.

CYP3A4-inducerare

Det är kontraindicerat att samtidigt behandla med lurasidon och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, rifampicin) (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av lurasidon med rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, resulterade i en 6-faldig minskning av lurasidonexponeringen.

Samtidig administrering av lurasidon med svaga (t.ex. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller måttliga (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) CYP3A4-inducerare förväntas ge < 2-faldig minskning av lurasidonexponeringen under samadministreringen och upp till 2 veckor efter det att behandlingen med en svag eller måttlig CYP3A4-inducerare har avslutats.

Effekten av lurasidon bör följas upp noggrant vid samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare då doseringen kan behöva justeras.

Transportprotein

Lurasidon är ett substrat till P-gp och BCRP *in vitro* och *in vivo* är dess relevans oklar. Samtidig administrering av lurasidon och P-gp- och BCRP-hämmare kan öka exponeringen av lurasidon

Möjliga effekter av lurasidon på andra läkemedel

Samtidig administrering av lurasidon med midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, ledde till en < 1,5-faldig ökning av midazolamexponeringen. Monitorering rekommenderas vid samtidig administrering av lurasidon och CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]).

Samtidig behandling av lurasidon med digoxin (ett substrat för transportproteinet P-gp) ökade inte expositionen för digoxin och ledde endast till en lätt ökning av C_{max} (1,3 gånger). Det anses därför att lurasidon kan administreras samtidigt med digoxin. Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet P-gp och klinisk relevans av hämning av det tarmspecifika P-gp kan inte uteslutas. Samtidig administrering av P-gp-substratet dabigatran etexilate kan resultera i ökade plasma koncentrationer av dabigatran.

Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet BCRP och klinisk relevans av hämning av det tarmspecifika BCRP kan inte uteslutas. Samtidig administrering av BCRP substrat kan resultera i ökade plasma koncentrationer av dessa substrat.

Samtidig administrering av lurasidon och litium har visat på att de kliniska effekterna av litium på lurasidons farmakokinetik är försumbara och därför krävs ingen dosjustering av lurasidon. Lurasidon påverkar inte koncentrationerna av litium.

En interaktionsstudie som undersökte effekten av administrering av lurasidon till patienter som tar kombinations-p-piller med norgestimant och etinylöstradiol tydde på att lurasidon inte har några kliniska eller statistiskt betydande effekter på p-pillrets farmakokinetik eller nivåerna av könshormonbindande globulin (SHBG). Lurasidon kan därför tas tillsammans med p-piller.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användning av lurasidon hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på effekterna på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Lurasidon ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Latuda) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor (se avsnitt 5.3). Det är okänt om lurasidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos människor. Kvinnor som får Latuda ska endast amma om den potentiella nyttan av behandlingen rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Djurstudier har visat ett antal effekter på fertilitet, i huvudsak relaterade till ökningen av prolaktin, vilka inte betraktas som relevanta för människors reproduktion (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lurasidon har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska uppmanas att vara försiktiga med att använda farliga maskiner, däribland motorfordon, tills de är rimligt säkra på att lurasidon inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lurasidon har utvärderats baserat på data från kliniska studier av patienter med schizofreni som behandlats i upp till 52 veckor med doser på 18,5 -148 mg samt på erfarenheter efter marknadsintroduktion. De vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) var akatysi och sömnsvårigheter, vilka var dosrelaterade upp till 111 mg dagligen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar baserade på poolade data visas nedan i enlighet med system, organklass och Preferred Term (se tabell 1). Förekomsten av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar anges i tabellen i frekvenskategorier. Följande vedertagna termer och frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1.

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Nasofaryngit		
Blodet och lymfsystemet				Eosinofili	Leukopeni**** Neutropeni**** Anemi****
Immunsystemet		Överkänslighet			
Metabolism och nutrition		Viktökning	Minskad aptit Ökad blodglukos Hyponatremi		
Psykiska störningar		Insomni Agitation Ångest Rastlöshet	Mardrömmar Katatoni		Självmoordsbeteende**** Panikattacker*** * Sömnstörningar** **
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi Sömnsvårigheter*	Parkinsonism** Yrsel Dystoni*** Dyskinesi	Letargi Dysartri Tardiv dyskinesi	Malignt neuroleptika syndrom (NMS)	Kramper****
Ögon			Dimsyn		
Öron och balansorgan					Yrsel****
Hjärtat			Takykardi		Angina**** AV-block 1**** Bradykardi****
Blodkärl			Hypertoni Hypotoni Ortostatisk hypotoni Värmevallningar Förhöjt blodtryck		
Magtarmkanalen		Illamående Kräkningar Dyspepsi Överproduktion av saliv Muntorrhet Smärtor i övre delen av buken Magbesvär	Flatulens		Diarré**** Dysfagi**** Gastrit****
Lever och gallvägar			Förhöjt alaninaminotransferas		

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda	Hyperhidros	Angioödem	Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletalt stelhet Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	Ledstelhet Myalgi Halssmärta Ryggsmärter	Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar		Ökning av serumkreatinin	Dysuri		Njursvikt****
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Förhöjt prolaktin i blodet		Bröstförstoring** ** Bröstsmärta**** Galaktorre**** Erektildysfunktion**** Amenorre**** Dysmenorré****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Gångstörningar		Plötslig död till följd av en underliggande hjärt-kärlsjukdom observerades under det kliniska utvecklingsprogrammet****

*Sömnsvårigheter innefattar biverkningstermerna: hypersomni, hypersomnolens, sedering och somnolens

**Parkinsonism innefattar biverkningsreaktionerna: bradykinesi, kuggghjulsrigiditet, dregling, extrapyramidala störningar, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonism, psykomotorisk retardation och tremor

***Dystoni innefattar biverkningstermerna: dystoni, okulogyrisk kris, oromandibulär dystoni, tungspasmer, torticollis och trismus.

****Biverkningar observerade i kontrollerade och okontrollerade fas 2- och fas 3-studier, men förekomsten av dessa är för låg för att frekvenser ska kunna beräknas.

Beskrivning av valda biverkningar

Efter godkännandet för försäljning har allvarliga fall av hud-och andra överkänslighets-reaktioner i samband med lurasidonbehandling rapporterats, även fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats.

Relevanta biverkningar för läkemedelsklassen

Extrapyramidala symtom (EPS): I placebokontrollerade korttidsstudier var incidensen av rapporterade händelser relaterade till EPS, förutom akatysi och rastlöshet, 13,5 % hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon jämfört med 5,8 % för dem som hade fått placebo. Incidensen av akatysi hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon var 12,9 % jämfört med 3,0 % för de som hade fått placebo.

Dystoni: Symtom på dystoni, förlängda onormala sammandragningar av muskelgrupper, kan förekomma hos känsliga individer under de första behandlingsdagarna. Dystonisyntom innefattar: spasmer i nackmuskeln, som ibland framskrider till blockeringar i svalget, sväljsvårigheter, andningssvårigheter och/eller utsträckt tunga. Även om dessa symtom kan förekomma vid låga doser, är de vanligare, svårare och kraftfullare vid högre doser av första generationens antipsykosläkemedel. Förhöjd risk för akut dystoni observeras hos män och yngre åldersgrupper.

Venös tromboembolism: Fall av venös tromboembolism, däribland fall av lungemboli och djup ventrombos, har rapporterats med antipsykosläkemedel – ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering

Det finns inte något känt antidot för lurasidon och därför ska lämpliga understödande åtgärder sättas in och patienterna följas upp och övervakas tills de återhämtat sig.

Kardiovaskulär monitorering ska omedelbart påbörjas, däribland kontinuerlig EKG-övervakning för eventuella arytmier. Om antiarytmika sätts in, observera att disopyramid, prokainamid och kinidin medför en teoretisk risk för QT-tidsförlängning när det ges till patienter som fått en akut överdos av lurasidon. På motsvarande sätt kan bretyliums och lurasidons alfablockerande egenskaper vara additiva, vilket kan medföra problematisk hypotoni.

Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder. Adrenalin och dopamin ska inte användas och inte heller andra sympatomimetika med betaagonistaktivitet, eftersom betastimulering kan förvärra hypotonin vid lurasidoninducerad alfablockad. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinerga läkemedel administreras.

Magsköljning (efter intubation om patienten är medvetslös) och tillförsel av aktivt kol med ett laxativ bör övervägas.

På grund av den sänkta medvetenhetsgraden, kramper och dystoni i nacke och hals som kan förorsakas av en överdos av lurasidon, finns det risk för aspiration vid inducerad emesis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, antipsykotika
ATC-kod: N05AE05

Verkningsmekanism

Lurasidon blockerar selektivt dopamin- och monoamineffekter. Lurasidon binder starkt till dopaminerga D2- och serotonerga 5-HT_{2A}- och 5-HT₇-receptorer med en hög affinitet på 0,994, 0,47 respektive 0,495 nM. Det blockerar också α_2c - och α_2a -adrenerga receptorer med en bindningsaffinitet på 10,8 respektive 40,7 nM. Lurasidon är också en partiell agonist till 5HT-1A-receptorn, med en bindningsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon binder inte till histaminerga eller muskarina receptorer.

Verkningsmekanismen för den mindre aktiva lurasidonmetaboliten ID-14283 är snarlik den för lurasidon.

Friska försökspersoner som gavs lurasidon i dosintervallet 9- 74 mg (10-80 mg lurasidonhydrokorid) uppvisade en dosberoende minskning av 11C-rakloprid-bindningen (en D₂/D₃-receptorligand) i nucleus caudatus, putamen och ventrala striatum, vilket detekterades med hjälp av PET-scanning (positronemissionstomografi).

Farmakodynamisk effekt

Dosen lurasidon varierade mellan 37-148 mg (ekvivalent med 40-160 mg lurasidonhydroklorid) i de viktigaste kliniska effektstudierna

Klinisk effekt

Effekten av lurasidon vid behandling av schizofreni har visats i fem placebokontrollerade, dubbelblinda, 6 veckor långa multicenterprövningar med försökspersoner som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Doserna av lurasidon var olika i de fem prövningarna och varierade från 37 till 148 mg lurasidon (motsvarande 40-160 mg lurasidonhydroklorid) en gång dagligen. I prövningar över kort tid definierades det primära effektmåttet som medelförändringen från baslinjen till vecka 6 i totala PANSS-poäng (Positive and Negative Syndrome Scale). PANSS är ett validerat verktyg med sammansatta komponenter som utgörs av fem faktorer för utvärdering av positiva symtom, negativa symtom, disorganiserade tankar, okontrollerad aggression/upprördhet och ångest/depression. Lurasidon uppvisade bättre effekt jämfört med placebo i fas 3-studierna (se tabell 2). Lurasidon gav statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo så tidigt som dag 4 i behandlingen. Lurasidon var överlägset placebo för det fördefinierade sekundära effektmåttet CGI-S (Clinical Global Impression – Severity). Effekten bekräftades också i en andra analys av behandlingssvar (definieras som $\geq 30\%$ minskning från baslinjen i totala PANSS-poäng).

Tabell 2.

Schizofrenisstudier: Total PANSS-poäng – Förändring från baslinjen till vecka 6 – MMRM för studier D1050229, D1050231 och D1050233: ITT-analysset (Intention-To-Treat)

Studiestatistik	Placebo	Lurasidondos (b) (c)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Medel vid baslinjen (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS medelförändring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-värde	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Medel vid baslinjen (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS medelförändring (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-värde	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Medel vid baslinjen (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS medelförändring (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-värde	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

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

n är antalet försökspersoner per modellestimat.

(b) p-värden för lurasidon jämfört med placebo justerades för multipla jämförelser. P-värden för olanzapin och quetiapin XR jämfört med placebo justerades ej.

(c) Lurasidondoser om 37, 74, 111 och 148 mg motsvarar 40, 80, 120 respektive 160 mg av lurasidonhydroklorid.

I korttidsstudier fann man ingen dos-respons korrelation.

Långsiktiga underhållseffekter av lurasidon (37 till 148 mg lurasidon en gång dagligen, (ekvivalent med 40 till 160 mg lurasidonhydroklorid)) demonstrerades i en 12 månader lång non-inferiority studie med quetiapin depot beredning (XR) (200 till 800 mg en gång dagligen). Lurasidon var inte sämre (non-inferior) än quetiapin XR med avseende på tiden fram till ett återfall av schizofreni. Lurasidon visade en liten ökning från baslinjen till månad 12 i kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI; medel (SD): 0,73 (3,36) kg respektive 0,28 (1,17) kg/m²) jämfört med quetiapin XR som ökade vikt med (1,23 (4,56) kg respektive BMI med 0,45 (1,63) kg/m²). Totalt sett hade lurasidon försumbar effekt på vikt och andra metabola parametrar, däribland totalt kolesterol, triglycerider och glukosnivåer.

I en långtidsstudie för att studera säkerheten, behandlades stabila patienter med 37-111 mg lurasidon (motsvarande 40-120 mg lurasidonhydroklorid) eller 2-6 mg risperidon. Över en 12 månaders period var återfallsfrekvensen 20% för lurasidon och 16% för risperidon. Skillnaderna närmade sig men nådde inte statistisk signifikans.

I en långtidsstudie utformad för att studera underhållseffekten visades att lurasidon var mer effektiv än placebo i att upprätthålla symptomkontroll och fördröja återfall av schizofreni. Patienterna hade först fått behandling för en akut episod och stabiliserats under minst 12 veckor med lurasidon, därefter randomiserades patienterna i ett dubbelblint upplägg till att antingen fortsätta med lurasidon eller placebo tills de fick recidiv av schizofrenisymptom. I den primära analysen av tid till återfall valde man att utesluta patienter som ej fått återfall fram till studiens avslut. Patienter som behandlats med lurasidon visade en signifikant längre tid till recidiv jämför med patienter som fått placebo (p=0.039). Kaplan-Meier estimaten för sannolikheten för recidiv i vecka 28 var 42,2% för lurasidon och 51,2% för placebo. Sannolikheten för behandlingsavbrott i vecka 28 var 58,2% för lurasidon och 69,9% för placebo (p=0,072).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för lurasidon för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lurasidon når maximal plasmakoncentration efter ungefär 1–3 timmar.

I en studie som undersökte effekt av mat, ökade lurasidons genomsnittliga C_{max} och AUC med ungefär 2–3 gånger respektive 1,5–2 gånger när det administrerades med mat jämfört med nivåerna som observeras vid fastande tillstånd.

Distribution

Efter administrering av 37 mg lurasidon (ekvivalent med 40 mg lurasidonhydroklorid) var distributionsvolymen 6000 l. Lurasidon har hög bindningsgrad (~99 %) till serumproteiner.

Metabolism

Lurasidon metaboliseras främst via CYP3A4. De huvudsakliga biotransformationsvägarna är oxidativ N-dealkylering, hydroxylering av norbornanringen samt S-oxidation.

Lurasidon metaboliseras till två aktiva metaboliter (ID-14283 och ID-14326) och två icke-aktiva metaboliter (ID-20219 och ID-20220). Lurasidon och dess metaboliter ID-14283, ID-14326, ID-20219 och ID-20220 motsvarar ungefär 11,4; 4,1; 0,4; 24 respektive 11 % av radioaktiviteten i serum.

CYP3A4 är det viktigaste enzymet för metabolismen av den aktiva metaboliten ID-14283. Lurasidon och dessa aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på de dopaminerga och serotonerga receptorerna.

Resultaten från *in vitro*-studier visar att lurasidon inte är ett substrat till enzymerna CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1.

In vitro har lurasidon uppvisat ingen eller svagt inhiberande effekt (direkt eller tidsberoende) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) på cytokrom P450-enzymerna (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4. Baserat på dessa data förväntas lurasidon inte påverka farmakokinetiken av läkemedel som är substrat till CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1. Vid administrering av läkemedel som är substrat till CYP3A4 och har smalt terapeutiskt fönster se avsnitt 4.5.

Lurasidon är ett *in vitro*-substrat till effluxtransportproteinerna P-gp och BCRP. Lurasidon är inte föremål för aktiv upptagstransport via OATP1B1 eller OATP1B3.

Lurasidon är en hämmare av P-gp, BCRP och OCT1 *in vitro* (se avsnitt 4.5). Baserat på *in vitro*-data förväntas inte lurasidons hämmande effekt på transportproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP ha någon klinisk relevans.

Eliminering

Efter administrering av lurasidon var halveringstiden 20–40 timmar. Efter oral administrering av radioaktivt märkt lurasidon, återfanns ungefär 67 % i feces och 19 % i urin. I urin återfanns till största delen ett antal metaboliter med minimal renal utsöndring av ursprungssubstans.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för lurasidon är dosproportionell över ett dagligt dosintervall på totalt 18,5 mg till 148 mg (ekvivalent med 20 till 160 mg lurasidonhydroklorid). Steady state av lurasidon nås inom 7 dagar efter det att lurasidonbehandlingen påbörjats.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Data från friska försökspersoner ≥ 65 år är begränsad. Tillgängliga data visar att exponeringen liknade den hos försökspersoner < 65 år. Men en ökad exponering kan förväntas hos äldre personer om de har nedsatt njur- eller leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med nedsatt leverfunktion Child-Pugh klass A, B och C, där exponeringen ökar 1,5, 1,7 respektive 3 gånger.

Nedsatt njurfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion där exponeringen ökar 1,5, 1,9 respektive 2,0 gånger. Försökspersoner med terminal njursjukdom (ESRD) ($CrCl < 15$ ml/min) har inte undersökts.

Kön

I en populationsanalys av lurasidons farmakokinetik hos patienter med schizofreni förekom inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen.

Etnicitet

Det förekom inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på lurasidons farmakokinetik i en populationsanalys av farmakokinetiken hos patienter med schizofreni. Det noterades att lurasidonexponeringen hos asiater var 1,5 gånger högre än hos kaukasier.

Rökning

In vitro-studier över humana leverenzymen visar att lurasidon inte är ett substrat till CYP1A2 och rökning bör därför inte ha någon effekt på lurasidons farmakokinetik.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter undersöktes hos 49 barn i åldern 6-12 år och 56 ungdomar i åldern 13-17 år. Lurasidon administrerades som lurasidonhydroklorid i en daglig dos av antingen 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (endast 10-17 år) under 7 dagar. Man fann inget tydligt förhållande mellan erhållen plasmaexponering och ålder eller kroppsvikt. Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter i åldern 6-17 år var generellt jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Betydande fynd i djurstudier avseende dostoxicitet för lurasidon var centralt styrda endokrina förändringar på grund av förhöjda halter serumprolaktin hos råttor, hundar och apor. Höga serumnivåer av prolaktin i långtidsstudier avseende allmäntoxicitet hos råtthonor var förknippade med effekter på skelettet, binjurarna och reproduktionsorganen. I en långtidsstudie av allmäntoxicitet i hundar var höga nivåer av serumprolaktin förknippat med effekter på både honors och hanars reproduktionsorgan.

Hos råttor uppvisade lurasidon inte någon effekt på hanars och honors reproduktion vid orala doser på 150 respektive 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid eller på tidig embryoutveckling vid en oral dos på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på honråttor resulterade i förlängd östruscykel och försenad parning vid $\geq 1,5$ mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, medan parning och fertilitetsparametrar samt antal gulkroppar, implantationer och levande foster minskade vid 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid. Dessa effekter berodde på hyperprolaktinemi efter lurasidonbehandling, vilket påverkar östruscykeln och parningsbeteendet samt kvarhållandet av gulkroppar hos honråttor. Detta resulterade i minskat antal implantationer och levande foster. Dessa prolaktinrelaterade effekter anses inte vara relevanta för människors reproduktion.

En enskild dos på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid till dräktiga råttor ledde till fosterexponering. I en dospilotstudie på dräktiga råttor orsakade 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid tillväxthämning hos fostren utan några tecken på teratogenicitet. Lurasidon var inte teratogent i råttor och kaniner vid exponering som liknar eller är lägre än den maximala rekommenderade dosen för människa (148 mg lurasidon ekvivalent med 160 mg lurasidonhydroklorid).

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor.

Lurasidon var inte gentoxiskt i en rad olika tester. Tumörer i bröstkörtlar och/eller hypofysen observerades i karcinogenicitetsstudier i möss och råttor och beror mest troligt på förhöjda halter av prolaktin i blodet. Dessa fynd är vanliga hos gnagare som behandlas med antipsykosläkemedel med dopamin D2-blockerande aktivitet och anses vara gnagarspecifika.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E 421)

Stärkelse, pregelatiniserad

Kroskarmellosnatrium (E468)

Hypromellos 2910 (E 464)

Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettdragering

Hypromellos 2910 (E 464)

Titandioxid (E 171)

Makrogol 8000

Järnoxid, gul (E 172)

Indigotin (E 132)

Karnaubavax (E 903)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium) innehållandes 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 tabletter. Blisterkartan har perforerade enhetsdoser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.

First Floor

Southside

97-105 Victoria Street

London

SW1E 6QT

Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/913/015-021

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Latuda 18,5 mg filmdragerade tabletter
lurasidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 18,6 mg lurasidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Latuda 18.5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latuda 18,5 mg tabletter
lurasidon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sunovion logo

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Latuda 37 mg filmdragerade tabletter
lurasidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 37,2 mg lurasidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Latuda 37 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latuda 37 mg tablett
lurasidon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sunovion logo

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Latuda 74 mg filmdragerade tabletter
lurasidon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 74,5 mg lurasidon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Latuda 74 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latuda 74 mg tabletter
lurasidon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sunovion logo

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Latuda 18,5 mg filmdragerade tabletter

Latuda 37 mg filmdragerade tabletter

Latuda 74 mg filmdragerade tabletter

lurasidon

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Latuda är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Latuda
3. Hur du tar Latuda
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Latuda ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Latuda är och vad det används för

Latuda innehåller det aktiva ämnet lurasidon och tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotika. Latuda används för att behandla symtomen på schizofreni hos vuxna över 18 års ålder. Lurasidon fungerar genom att blockera receptorer för signalsubstanserna dopamin och serotonin i hjärnan. Dopamin och serotonin är neurotransmittorer (substanser som nervcellerna använder för att kommunicera med varandra) som är delaktiga i schizofrenisymtomen. Genom att blockera dessa receptorer, hjälper lurasidon till att normalisera aktiviteten i hjärnan och därmed minska symtomen på schizofreni.

Schizofreni är en sjukdom med symtom som att höra, se eller känna saker som inte finns, ha vanföreställningar, känna sig ovanligt misstänksam, bli mera tillbakadragen, tala osammanhängande och vara känslomässigt avtrubbad. Personer med denna sjukdom kan också känna sig deprimerade, ängsliga, skuldtyngda eller spända. Detta läkemedel används för att minska symtomen på schizofreni.

2. Vad du behöver veta innan du tar Latuda

Ta INTE Latuda:

- om du är allergisk mot lurasidon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du använder läkemedel som kan påverka halterna av lurasidon i blodet, t.ex.:
 - läkemedel mot svampinfektioner, som itrakonazol, ketokonazol (förutom i form av schampo), posakonazol eller vorikonazol
 - läkemedel mot infektioner, som t.ex. klaritromycin eller telitromycin (anitbiotika)

- läkemedel mot HIV-infektioner, som indinavir, kobicistat, nelfinavir, ritonavir och sakvinavir
- boceprevir och telaprevir (läkemedel mot kronisk hepatit (inflammation i levern))
- nefazodon (ett läkemedel mot depression)
- rifampicin (ett läkemedel mot tuberkulos)
- fenobarbital, fenytoin eller karbamezepin (läkemedel mot krampanfall)
- johannesört (*Hypericum perforatum*) (traditionellt växtbaserat läkemedel mot depression).

Varningar och försiktighet

Det kan ta flera dagar och ibland veckor innan detta läkemedel får full effekt. Kontakta din läkare om du har frågor om detta läkemedel.

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel eller under behandlingen, i synnerhet om du:

- har Parkinsons sjukdom eller demens
- någon gång har fått diagnos på ett tillstånd med symtom som hög feber och muskelstelhet (kallas även malignt neuroleptikasyndrom) eller om du någon gång har drabbats av stelhet, darrningar eller rörelseproblem (extrapyramidala symtom) eller onormala rörelser i tungan eller ansiktet (tardiv dyskinesi). Du ska vara medveten om att dessa tillstånd kan orsakas av detta läkemedel.
- har hjärtsjukdom eller får behandling för hjärtsjukdom som kan öka risken för lågt blodtryck eller om någon i din släkt har oregelbunden hjärtrytm (däribland QT-tidsförlängning)
- tidigare har haft krampanfall eller epilepsi
- tidigare har haft blodproppar, eller någon i familjen har haft blodproppar, eftersom läkemedel mot schizofreni har förknippats med bildandet av blodproppar
- har förhöjda halter av hormonet prolaktin i blodet
- har diabetes eller riskerar att få diabetes
- har nedsatt njurfunktion
- har nedsatt leverfunktion
- ökar i vikt
- upplever blodtrycksfall som kan leda till svimning när du ställer dig upp.

Tala med din läkare om du upplever något av dessa tillstånd, eftersom det kan vara nödvändigt att ändra dosen, följa upp dig mer noggrant än vanligt eller avsluta behandling med Latuda.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas information för denna grupp av patienter.

Andra läkemedel och Latuda

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är särskilt viktigt om du tar:

- något läkemedel som också verkar i hjärnan, eftersom kombinationen av detta läkemedel och Latuda skulle kunna ge negativa effekter i hjärnan
- läkemedel som sänker blodtrycket, eftersom Latuda också kan sänka blodtrycket
- läkemedel mot Parkinsons sjukdom och restless leg-syndrom (t.ex. levodopa), eftersom Latuda kan minska effekterna av dessa läkemedel
- läkemedel som innehåller ergotalkaloidderivat (mot migrän) och andra läkemedel som innehåller terfenadin och astemizol (mot hösnuva och andra allergiska tillstånd), cisaprid (mot matsmältningsbesvär), pimozid (mot psykiska sjukdomar), kinidin (mot hjärtsjukdom), bepridil (mot bröstsmärta).

Tala om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel, eftersom läkaren kan vilja ändra dosen av dessa läkemedel under behandlingen med Latuda.

Följande läkemedel kan öka halterna av lurasidon i blodet:

- diltiazem (mot högt blodtryck)
- erytromycin (mot infektioner)
- flukonazol (mot svampinfektioner)
- verapamil (mot högt blodtryck eller bröstsmärta).

Följande läkemedel kan minska halterna av lurasidon i blodet:

- amprenavir, efavirenz, etravirin (mot HIV-infektion)
- aprepitant (mot illamående och kräkningar)
- armodafinil, modafinil (mot narkolepsi, sömnhet)
- bosentan (mot högt blodtryck eller sår på fingrarna)
- nafcillin (behandling av infektioner)
- prednison (behandling av inflammatoriska sjukdomar)
- rufinamid (mot kramper).

Tala om för din läkare om du tar något av dessa läkemedel, eftersom läkaren kan vilja ändra dosen av Latuda.

Latuda med mat, dryck och alkohol

Du bör inte dricka alkohol samtidigt som du behandlas med detta läkemedel. Det beror på att alkohol kan öka risken för biverkningar.

Drick inte grapefruktjuice samtidigt som du behandlas med detta läkemedel. Grapefruktjuice kan påverka effekten av detta läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel.

Du ska inte använda detta läkemedel under graviditet utan att först ha kommit överens med din läkare och fått det ordinerat av henne eller honom.

Om din läkare bedömt att den möjliga nyttan med behandlingen under graviditeten är större än de eventuella riskerna för det ofödda barnet, kommer läkaren att följa upp barnet noggrant efter födseln. Det beror på att följande symtom kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som använt lurasidon under den sista trimestern (de tre sista månaderna) av:

- skakningar, muskelstelhet och/eller -svaghet, sömnhet, oro, andningsproblem och svårigheter att äta.

Kontakta läkare om ditt barn uppvisar något av dessa symtom.

Det är inte känt om lurasidon utsöndras i bröstmjölks. Tala om för läkare om du ammar eller har för avsikt att amma samtidigt som behandlas med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Sömnhet, yrsel och synproblem kan förekomma under behandlingen med detta läkemedel (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Kör inte och använd inga maskiner tills du vet att detta läkemedel inte påverkar dig negativt.

3. Hur du tar Latuda

Ta alltid detta läkemedel enligt din läkares eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad startdos är 37 mg en gång dagligen.

Läkaren kan öka eller minska dosen inom dosintervallet 18,5 mg till 148 mg en gång dagligen. Högsta dos är 148 mg en gång dagligen.

Läkaren bestämmer vilken dos du får och det kan bero på:

- hur bra du svarar på en dos
- om du tar några andra läkemedel (se avsnitt 2, Andra läkemedel och Latuda)
- om du har njur- eller leverproblem.

Svälj tabletten/tabletterna hela med vatten för att undvika den bittra smaken. Ta dosen regelbundet vid samma tidpunkt varje dag, så blir det lättare att komma ihåg den. Du ska ta detta läkemedel med mat eller strax efter att du har ätit, eftersom detta hjälper kroppen att ta upp läkemedlet och gör att det verkar bättre.

Om du har tagit för stor mängd av Latuda

Kontakta läkare omedelbart om du har tagit för stor mängd av detta läkemedel. Du kan drabbas av sömnhet, trötthet, onormala kroppsrörelser, problem med att stå och gå, yrsel på grund av lågt blodtryck och onormala hjärtslag.

Om du har glömt att ta Latuda

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmer en dos ska du ta nästa dos dagen efter den glömda dosen. Kontakta läkare om du glömmer två eller flera doser.

Om du slutar att ta Latuda

Om du slutar att ta detta läkemedel kommer effekterna av det att gå förlorad. Du ska inte sluta att ta detta läkemedel om inte din läkare har sagt att du ska göra det. Om du slutar ta detta läkemedel kan dina sjukdomssymtom komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du märker något av följande symtom **ska du omedelbart kontakta läkare:**

- svår allergisk reaktion med symtom som feber, svullnad i munnen, ansiktet, läpparna eller tungan, andnöd, klåda, hudutslag och ibland blodtrycksfall. Dessa reaktioner är sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare).
- Allvarlig form av utslag med blåsor på huden, i munnen, ögonen och på könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom).
- feber, svettningar, muskelsstelhet och nedsatt medvetande. Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom. Detta tillstånd är sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare).
- blodproppar i venerna, särskilt i benen (symtom är bland annat svullnad, smärta och rodnad i benet), vilka kan transporteras genom blodkärlen till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter. Om du märker något av dessa symtom ska du omedelbart kontakta läkare.

Följande biverkningar kan inträffa:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- rastlöshet och oförmåga att sitta still
- sömnhet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Parkinsonism: Detta är en medicinsk term som beskriver många symtom, däribland ökad salivproduktion; dregling; ryckningar då armar och ben ska böjas; långsamma, minskade eller försämrade kroppsrörelser; avsaknad av ansiktsuttryck; muskelspänning; stel nacke; muskelstelhet; korta, hasande, snabba steg och avsaknad av normala armrörelser vid gång; ihållande blinkningar som svar på knackningar i pannan (onormal reflex)
- talproblem, ovanliga muskelrörelser; en samling av symtom som kallas extrapyramidala symtom (EPS), vilket normalt inbegriper ovanliga, ofrivilliga muskelrörelser utan syfte
- yrsel
- muskelspasmer och stelhet
- illamående och kräkningar
- hudutslag och klåda
- matsmältningsbesvär
- muntorrhet eller ökad salivproduktion
- magsmärtor
- sömnsvårigheter, trötthet, upprördhet och ångest
- viktuppgång
- ökning av kreatinfosfokinas (ett muskelenzym), kan ses i blodprov
- ökning av kreatinin (en markör för njurfunktion), kan ses i blodprov.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- sluddrigt tal
- mardrömmar
- muskelvärk
- ledvärk
- problem att gå
- stel kroppshållning
- förhöjda halter prolaktin i blodet, förhöjt blodglukos (blodsocker), ökning av vissa leverenzym, dessa upptäcks i blodprov
- ökat blodtryck
- blodtrycksfall då man reser sig upp, vilket kan orsaka svimning
- snabba hjärtslag
- förkylning
- värmevallningar
- dimsyn
- minskad aptit
- svettningar
- smärta när man kissar
- ofrivilliga rörelser av mun, tunga eller armar och ben (tardiv dyskinesi)
- låga nivåer natrium i blodet som kan orsaka trötthet och förvirring, muskelryckningar, krampanfall och koma (hyponatremi).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- Rabdomyolys, vilket är nedbrytning av muskelfibrer som leder till att muskelfibrernas innehåll (myoglobin) släpps ut i blodet och yttrar sig som muskelvärk, illamående, förvirring, onormal hjärtfrekvens och -rytm samt eventuellt mörk urin
- ökning av eosinofiler (en typ av vit blodkropp).

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

- sänkta halter av vita blodkroppar (som bekämpar infektioner) och röda blodkroppar (som transporterar syre i kroppen)
- avsiktliga självsador
- plötsliga ångestkänslor
- sömnstörningar
- snurrande känsla

- krampanfall
- bröstsmärta
- onormala nervimpulser i hjärtat
- långsamma hjärtslag
- diarré
- svårigheter att svälja
- irriterad magslemhinna
- njursvikt
- nyfödda barn kan drabbas av: oro, ökad eller minskad muskeltonus, darrningar, sömnhet, andningsproblem eller svårigheter att äta
- onormal bröstförstoring, bröstsmärta, mjölkutsöndring från bröstet
- erektionsproblem
- smärtsam eller avsaknad av menstruation
- plötslig död förknippad med hjärtsjukdom.

Hos äldre människor med demens har en liten ökning av antalet dödsfall rapporterats för de patienter som tar läkemedel mot schizofreni jämfört med dem som inte tar dessa läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Latuda ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg.dat. eller EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lurasidon.
Varje 18,5 mg tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 18,6 mg lurasidon.
Varje 37 mg tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 37,2 mg lurasidon.
Varje 74 mg tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 74,5 mg lurasidon.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, pregelatiniserad stärkelse, kroskarmellosnatrium, hypromellos, magnesiumstearat (E 470b), titandioxid (E171), makrogol, gul järnoxid (E172) (förekommer i tablettorna med styrkan 74 mg), indigotin (E132) (förekommer i tablettorna med styrkan 74 mg) och karnaubavax (E903).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Latuda 18,5 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita filmdragerade runda tabletter präglade med "LA"
- Latuda 37 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita filmdragerade runda tabletter präglade med "LB"
- Latuda 74 mg filmdragerade tabletter är blekt gröna filmdragerade ovala tabletter präglade med "LD"

Latuda filmdragerade tabletter finns i följande förpackningsstorlekar: 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eller 98 x 1 filmdragerade tabletter i aluminium/aluminium-blister med perforerade enhetsdoser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.

First Floor
Southside
97-105 Victoria Street
London
SW1E 6QT
Storbritannien

Tel: +44 (0) 207 821 2899

Tillverkare

AndersonBrecon (UK) Ltd.

Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/ Belgique/ Belgien

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

Lithuania/ Lietuva

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

Bulgaria/ България

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

Luxembourg/ Luxemburg

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

Czech republic/ Česká republika

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

Hungary/ Magyarország

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

Denmark/ Danmark

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

Malta

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

Germany/ Deutschland

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

Estonia/ Eesti

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

Greece/ Ελλάδα

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

Spain/ España

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

France

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

Croatia/ Hrvatska

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

Ireland

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

Iceland/ Ísland

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

Netherlands/ Nederland

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

Norway/ Norge

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

Austria/ Österreich

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

Poland/ Polska

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

Portugal

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

Romania/ România

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

Slovenia/ Slovenija

Angelini Pharma d.o.o.
Koprška ulica 108 A
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 544 65 79
info@angelini.si

Slovak republic/ Slovenská republika

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

Italy/ Italia

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

Cyprus/Κύπρος

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

Latvia/ Latvija

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

Suomi/ Finland

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

Sweden/ Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast MM/YYYY

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för lurasidon är CHMP:s slutsatser följande:

Hyponatremi:

Hyponatremi har rapporterats i kliniska prövningar (5 allvarliga biverkningar och 13 icke-allvarliga biverkningar), och efter godkännande för försäljning (13 allvarliga biverkningar och 12 icke-allvarliga biverkningar). Med hänsyn till samtliga data som presenterats, samtycker PRAC till att ett orsakssamband mellan hyponatremi och användning av lurasidon är en rimlig möjlighet, och som sådan bör hyponatremi betraktas som en biverkning med lurasidon med frekvensen Mindre vanliga.

Överkänslighet:

Baserat på ytterligare data som tillhandahållits av innehavaren av godkännande för försäljning om antalet patienter med en eller flera behandlingsemergenta överkänslighetsreaktioner, samtycker PRAC till att ändra frekvensen av biverkningarna överkänslighet, utslag och klåda från Ingen känd frekvens till Mindre vanliga, och att ändra frekvensen för angioödem från Ingen känd frekvens till Sällsynt.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för lurasidon anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller lurasidon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.