

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Latuda 18,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 18,6 mg Lurasidon.

Latuda 37 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 37,2 mg Lurasidon.

Latuda 74 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 74,5 mg Lurasidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Latuda 18,5 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit 6 mm Durchmesser und Prägung „LA“

Latuda 37 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit 8 mm Durchmesser und Prägung „LB“

Latuda 74 mg Filmtabletten

Blass-grüne, ovale Filmtabletten mit 12 x 7 mm Größe und Prägung „LD“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Latuda ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 13 Jahren indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

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

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37 mg Lurasidon einmal täglich. Es ist keine initiale Dosistitration erforderlich. Es wirkt in einem Dosisbereich von 37 bis 74 mg einmal täglich. Eine Erhöhung der Dosierung sollte sich nach ärztlichem Ermessen und dem klinischen Ansprechen richten. Die maximale Tagesdosis sollte 74 mg nicht überschreiten. Bei Kindern sollte Lurasidon von einem Facharzt für Kinderpsychiatrie verschrieben werden.

Dosisanpassung aufgrund von Wechselwirkungen

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

Umstellung auf andere Antipsychotika

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

Ältere Menschen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Latuda Filmtabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Sie werden einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen.

Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition von Lurasidon nach Einnahme auf nüchternen Magen signifikant geringer sein wird als nach Einnahme mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Suizidalität

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

Parkinson-Krankheit

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

Extrapyramidale Symptome (EPS)

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

Tardive Dyskinesie

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

Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung

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

Krampfanfälle

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

Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

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

Ältere Patienten mit Demenz

Lurasidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht.

Gesamtmortalität

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

Schlaganfälle

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

Venöse Thromboembolien

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

Hyperprolaktinämie

Lurasidon verursacht aufgrund einer Hemmung der Dopamin-D2-Rezeptoren einen Anstieg des Prolaktin-Spiegels. Die Patienten sollten über Anzeichen und Symptome eines erhöhten Prolaktin-Spiegels wie Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Amenorrhoe und Erektionsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten solcher Anzeichen und Symptome in ärztliche Behandlung zu begeben.

Gewichtszunahme

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

Hyperglykämie

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

Orthostatische Hypotonie/Synkope

Lurasidon kann, vermutlich aufgrund seines α 1-adrenergen Rezeptorantagonismus, orthostatische Hypotonie verursachen. Bei Patienten, die anfällig für Hypotonie sind, sollte eine Überwachung der orthostatischen Vitalparameter in Betracht gezogen werden.

Interaktion mit Grapefruitsaft

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

Serotonin-Syndrom

Die gleichzeitige Anwendung von Latuda und anderen serotonergen Wirkstoffen wie Buprenorphin/Opioiden, MAO-Hemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder trizyklischen Antidepressiva kann zum Serotonin-Syndrom führen, einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Wirkstoffen klinisch gerechtfertigt ist, wird eine sorgfältige Überwachung des Patienten empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen.

Zu den Symptomen des Serotonin-Syndroms können Veränderungen des Geisteszustands, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome gehören. Bei Verdacht auf Serotonin-Syndrom sollte je nach Schwere der Symptome eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

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

Latuda muss mit Vorsicht angewendet werden, wenn gleichzeitig andere serotonerge Wirkstoffe wie Buprenorphin/Opioiden, MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder trizyklische Antidepressiva verabreicht werden, da das Risiko, ein Serotonin-Syndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, zu entwickeln, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lurasidon und Grapefruitsaft wurde nicht untersucht. Grapefruitsaft hemmt CYP3A4 und kann die Serumkonzentration von Lurasidon erhöhen. Während der Behandlung mit Lurasidon sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Lurasidon

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Lurasidon und Posaconazol (starker CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer etwa 4- bis 5-fach höheren Exposition gegenüber Lurasidon. Nach Beendigung der gleichzeitigen Verabreichung von Posaconazol wurde bis zu 2–3 Wochen lang eine anhaltende Wirkung von Posaconazol auf die Exposition gegenüber Lurasidon beobachtet.

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

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

CYP3A4-Induktoren

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

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

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

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

Transporter

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

Möglicher Einfluss von Lurasidon auf andere Arzneimittel

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

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

des Effluxtransporters P-gp. Die klinische Relevanz einer intestinalen P-gp-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Lurasidon hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich

Kraftfahrzeuge und Fahrräder, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Lurasidon auf diese Fähigkeiten keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

Was die Verkehrssicherheit betrifft, so können Jugendliche, die vielleicht nicht alt genug sind, um Fahrzeuge zu führen, dennoch Fahrrad fahren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf Grundlage gepoolter Daten für Erwachsene

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Eosinophilie, Leukopenie	Neutropenie****
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme, Appetitlosigkeit	erhöhter Serum-Glukose-Spiegel, Hyponatriämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Angstzustände, Ruhelosigkeit	Alpträume, Katatonie, Panikattacken	Suizidales Verhalten	Schlafstörungen***
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie,	Somnolenz*, Parkinsonismus**, Schwindel, Dystonie***, Dyskinesie	Lethargie, Dysarthrie, Tardive Dyskinesie, Synkope, Krämpfe	Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS), Schlaganfälle	

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo		
Herzerkrankungen		Tachykardie	Angina pectoris, Atrioventrikulärer Block ersten Grades, Bradykardie		
Gefäßserkrankungen		Hypertonie	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen, erhöhter Blutdruck		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Hypersalivation, trockener Mund, Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden	Blähungen, Dysphagie, Gastritis		
Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Juckreiz	Hyperhidrose	Angioödem	Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Rigidität der Skelettmuskulatur	Gelenksteife Myalgie Nackenschmerzen	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Serumkreatinin erhöht	Dysurie	Nierenversagen	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe 4.6)

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsor gane und der Brustdrüse			erhöhte Prolaktinspiegel im Blut, Erektile Dysfunktion, Amenorrhoe, Dysmenorrhoe	Brustsch merzen Galaktorr hoe	Brustvergrößerun g****
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichun gsort		Müdigkeit	Gangstörung	Plötzliche Todesfäll e	
Untersuchung en		Erhöhte Kreatininphos phokinase im Blut			

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

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

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

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

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Jugendlichen

Systemorganklass e	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigke it nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis Rhinitis Infektion der oberen Atemwege		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie (einschließlich erhöhten Prolaktins im Blut)	Autoimmune Schilddrüsenentzündun g Hyperandrogenismus Schilddrüsenunterfunktio n		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun gen		Appetitlosigkeit Gesteigerter Appetit	Hyperinsulinämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Anomale Träume Agitiertheit Angstzustände Depression Insomnie	Aggression Apathie Verwirrtheit Depressive Stimmung Dissoziation		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
		Psychotische Störung Schizophrenie Spannung	Halluzinationen (auditiv) Halluzinationen (visuell) Mordgedanken Impulsives Verhalten Einschlafstörungen Rückgang der Libido Steigerung der Libido Lustlosigkeit Änderungen des psychischen Zustands Obsessive Gedanken Panikattacken Psychomotorische Hyperaktivität Ruhelosigkeit Schlafstörungen Suizidgedanken Durchschlafstörungen Anomales Denken		
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie Kopfschmerzen Somnolenz*	Aufmerksamkeitsstörungen Schwindel Dyskinesie Dystonie*** Parkinsonismus**	Lagebedingter Schwindel Dysgeusie Hyperkinesie Beeinträchtigung des Gedächtnisses Migräne Parästhesie Psychomotorische Hyperaktivität Restless-Legs-Syndrom Tardive Dyskinesie Spannungskopfschmerzen		
Augenerkrankungen			Akkommodationsstörungen Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hyperakusis		
Herzkrankungen		Tachykardie	Herzklopfen Supraventrikuläre Extrasystolen		
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Hypotonie Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schmerzen im Mund- und Rachenraum Dyspnoe		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Verstopfung Trockener Mund Hypersalivation Erbrechen	Abdominale Beschwerden Schmerzen im Oberbauch Aptyalismus Durchfall Dyspepsie Trockene Lippen Zahnschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Alopezie Anomaler Haarwuchs Hautausschlag Nesselfieber		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelstarre	Arthralgie Muskelspannung Rigidität der Skelettmuskulatur Myalgie Gliederschmerzen Kieferschmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Bilirubinurie Dysurie Blasenentleerungsstörung Polyurie Proteinurie Nierenerkrankungen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektile Dysfunktion	Amenorrhoe Brustschmerzen Ejakulationsstörungen Galaktorrhoe Gynäkomastie Unregelmäßige Menstruation Oligomenorrhoe Sexuelle Funktionsstörung		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Tourette-Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Müdigkeit Reizbarkeit	Schüttelfrost Gangstörung Unwohlsein Nicht kardiale Brustschmerzen Fieber		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut Erhöhtes C-reaktives Protein Gewichtsabnahme Gewichtszunahme	Erhöhte Alanin-Aminotransferase Schilddrüsen-Antikörper positiv Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erniedrigte alkalische Phosphatase im Blut Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut Erhöhtes Cholesterin im Blut Erhöhter Blutzucker Erhöhtes Insulin im Blut Vermindertes Testosteron im Blut Erhöhtes schilddrüsenstimulieren des Hormon im Blut Erhöhte Triglyceride im Blut Verkürzung der PR-Strecke im Elektrokardiogramm Vermindertes Hämoglobin Vermindertes Lipoprotein hoher Dichte Vermindertes Lipoprotein niedriger Dichte		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Absichtliche Überdosierung		

* Somnolenz umfasst die folgenden bei Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen: Hypersomnie, Sedierung und Somnolenz.

** Parkinsonismus umfasst die folgenden bei Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen: Zahnradphänomen, extrapyramidale Störungen, Hypokinesie, Parkinsonismus und Tremor.

*** Dystonie umfasst die folgenden bei Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen: Dystonie, okulogyrische Krise und Torticollis.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Ereignisse von besonderem Interesse für die Wirkstoffklasse

Extrapyramidale Symptome (EPS): In den Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien mit Erwachsenen betrug die Inzidenz der berichteten Ereignisse mit Bezug auf EPS, ausgenommen Akathisie und Ruhelosigkeit, bei mit Lurasidon behandelten Probanden 13,5 % gegenüber 5,8 % bei den mit Placebo

behandelten Probanden. Die Inzidenz von Akathisie bei mit Lurasidon behandelten Probanden betrug 12,9 % versus 3,0 % bei den mit Placebo behandelten Probanden. In den Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien mit Jugendlichen betrug die Inzidenz der berichteten Ereignisse mit Bezug auf EPS, ausgenommen Akathisie, bei mit Lurasidon behandelten Probanden 5,1 % gegenüber 1,8 % bei den mit Placebo behandelten Probanden. Die Inzidenz von Akathisie bei mit Lurasidon behandelten Probanden betrug 8,9 % versus 1,8 % bei den mit Placebo behandelten Probanden.

Dystonie: Symptome der Dystonie, verlängerte anormale Muskelkontraktionen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Spasmus der Nackenmuskulatur, der manchmal zu einem Engegefühl im Hals führen kann, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Zungenprotusion. Obwohl diese Symptome bereits bei niedrigen Dosierungen auftreten können, treten sie häufiger und mit größerem Schweregrad, stärkerer Ausprägung und höheren Dosen von Antipsychotika der ersten Generation auf. Ein erhöhtes Risiko für eine akute Dystonie wird bei Männern und jüngeren Altersgruppen beobachtet.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über die folgende Website zu melden: <http://www.bfarm.de>.

4.9 Überdosierung

Behandlung einer Überdosierung

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

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

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Lurasidon ist ein selektiver Inhibitor dopaminerger und monoaminerger Effekte. Lurasidon bindet stark an dopaminerge D2- und serotonerge 5-HT_{2A}- und 5-HT₇-Rezeptoren mit einer hohen Bindungsaffinität von 0,994, 0,47 bzw. 0,495 nM. Es blockiert auch α _{2c}-adrenerge Rezeptoren und α _{2a}-adrenerge Rezeptoren mit einer Bindungsaffinität von 10,8 bzw. 40,7 nM. Lurasidon besitzt auch einen partiellen Agonismus am 5HT-1A-Rezeptor mit einer Bindungsaffinität von 6,38 nM. Lurasidon bindet nicht an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren.

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In den relevanten klinischen Wirksamkeitsstudien wurde Lurasidon mit Dosen von 37-148 mg Lurasidon verabreicht.

Klinische Wirksamkeit

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

Tabelle 3

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

Statistische Ergebnisse der Studie	Placebo	Lurasidondosis (b)				Aktive Kontrolle (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Baseline-Mittelwert (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS – Mittlere Veränderung (SE) Behandlungsunterschied vs. Placebo	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--

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

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

N ist die Anzahl der Teilnehmer nach der Modellschätzung.

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

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

Die Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung mit Lurasidon (37 bis 148 mg einmal täglich) wurde in einer 12-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (200 bis 800 mg einmal täglich) gezeigt. Lurasidon war Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung bezüglich der Zeit bis zum Schizophrenie- Rezidiv nicht unterlegen. Lurasidon zeigte beim Körpergewicht und beim Body-Mass-Index einen kleinen Anstieg vom Ausgangswert bis Monat 12 [Mittelwert (SD): 0,73 (3,36) kg und 0,28 (1,17) kg/m²]. Verglichen wurde es mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung: 1,23 (4,56) kg und 0,45 (1,63) kg/m². Insgesamt hatte Lurasidon einen vernachlässigbaren Effekt auf das Gewicht und andere metabolische Parameter wie Gesamt-Cholesterin, Triglyceride und Glukose-Werte.

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

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

Kinder und Jugendliche

Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Latuda wurde in einer sechswöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit Jugendlichen (13 bis 17 Jahre), die die DSM-IV-TR-Kriterien für Schizophrenie (N = 326) erfüllten, festgestellt. Die Patienten wurden auf eine von zwei fixen Dosen Latuda (37 oder 74 mg pro Tag) oder Placebo randomisiert.

Das primäre Bewertungsinstrument zur Beurteilung psychiatrischer Anzeichen und Symptome war die PANSS. Das wichtigste Sekundärinstrument war die CGI-S.

In beiden Dosisgruppen war Latuda bei der Reduktion der PANSS- und CGI-S-Werte in Woche 6 dem Placebo überlegen. Im Durchschnitt brachte die Dosis von 74 mg pro Tag keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zur Dosis von 37 mg pro Tag.

Die primären Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Primäre Wirksamkeitsergebnisse (PANSS-Gesamt-Score) – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 - MMRM für die Studie D1050301 über Jugendschizophrenie: Intent-to-Treat-Analyse-Set

Studienstatistik	Placebo	Lurasidondosis (a)	
		37 mg	74 mg
Studie D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Baseline – Mittelwert (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Behandlungsunterschied vs. Placebo			
Schätzung (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-Wert	--	0,0006	0,0008

N ist die Anzahl der Teilnehmer nach der Modellschätzung.

(a) Die p-Werte für Lurasidon vs. Placebo wurden für multiple Vergleiche angepasst.

Die Verbesserungen der CGI-S-Punktzahl in Woche 6 unterschieden sich sowohl für die Behandlungsgruppen mit Lurasidon 74 mg pro Tag ($-0,42 \pm 0,130$, bereinigter $p = 0,0015$) als auch mit Lurasidon 37 mg pro Tag ($-0,47 \pm 0,130$, bereinigter $p = 0,0008$) signifikant von Placebo.

Eine 104-wöchige Verlängerungsstudie (Studie D1050302) wurde konzipiert, um die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von flexibel dosiertem Lurasidon (18,5, 37, 55,5 oder 74 mg pro Tag) bei pädiatrischen Probanden zu untersuchen, die eine sechswöchige Behandlungszeit in drei vorangegangenen Studien mit unterschiedlichen Indikationen absolviert hatten. Im Folgenden werden nur Ergebnisse für 271 Personen mit Schizophrenie präsentiert, die an der Studie D1050301 teilgenommen haben. Davon absolvierten 186 Probanden (68,6 %) eine 52-wöchige und 156 Probanden (57,6 %) eine 104-wöchige flexible Dosierung mit Lurasidon 18,5 bis 74 mg pro Tag.

Für Probanden, die von Studie D1050301 aus weitermachten, betrug der Mittelwert (95 % CI) der PANSS-Gesamtpunktzahl gegenüber dem doppelblinden Ausgangswert $-26,5$ ($-28,5, -24,5$) in Woche 28 LOCF, $-28,2$ ($-30,2, -26,2$) in Woche 52 LOCF und $-29,5$ ($-31,8, -27,3$) in Woche 104 LOCF/post-OL Endpunkt, und die mittlere Veränderung (95 % CI) gegenüber der OL-Basislinie betrug $-9,2$ ($-11,1, -7,2$) in Woche 28 LOCF, $-10,8$ ($-13,0, -8,7$) in Woche 52 LOCF bzw. $-12,2$ ($-14,5, -9,8$) in Woche 104 LOCF/post-OL Endpunkt.

Bipolare Depression

Die kurzfristige Wirksamkeit von Lurasidon wurde in einer 6-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre alt) untersucht, die die Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen, fünfte Ausgabe (DSM-V) für eine Episode einer Major Depression im Zusammenhang mit

einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne schnellem Episodenwechsel (Rapid Cycling) erfüllten und keine psychotischen Merkmale (N = 350) aufwiesen. Die Patienten wurden randomisiert flexibel dosiertem Lurasidon (18–74 mg) oder Placebo zugewiesen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde definiert als die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 6 im Gesamt-Score der überarbeiteten Skala zur Bewertung von Depression bei Kindern (CDRS-R). Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Depressions-Score auf der Skala „Klinischer Gesamteindruck - Version für eine Bipolar-Störung, Schwere der Erkrankung“ (CGI-BP-S). Für diese Endpunkte konnten für die untersuchte Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Lurasidon gegenüber Placebo gezeigt werden. Diese Unterschiede setzten in Woche 2 ein und blieben bei jedem Studienbesuch bis zum Ende der Studie erhalten. Jedoch wurden der primäre sowie die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte von jüngeren Patienten (unter 15 Jahren) nicht erfüllt. Die um das Placebo bereinigte mittlere Veränderung des LS (95%iges KI) vom Ausgangswert bis zur Woche 6 unter Verwendung der Last-Observation-Carried-Forward(LOCF)-Methode beim CDRS-R-Gesamt-Score für die Lurasidon-Gruppe betrug -1,8 (-5,6; 2,0) für 10- bis 14-jährige Patienten und -8,6 (-12,4; -4,8) für 15- bis 17-jährige Patienten (Tabelle 5).

Das Sicherheitsprofil von Lurasidon bei Kindern, die in diese Kurzzeitstudie aufgenommen wurden, stimmt generell mit dem überein, das innerhalb der zugelassenen Indikation bei Erwachsenen beobachtet wurde. Unterschiede in der Häufigkeit der am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Reaktionen wurden jedoch bei pädiatrischen Patienten für Übelkeit (sehr häufig), Durchfall (häufig) und verminderten Appetit (häufig) im Vergleich zu Erwachsenen (häufig, nicht bekannt bzw. gelegentlich), beobachtet.

Tabelle 5 CDRS-R und Depressions-Score (Depression) auf der CGI-BP-S-Skala - Veränderung vom Ausgangswert bis zur Woche 6 - Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) für die Studie D1050326: Intent-to-Treat-Analyseset

Parameter	Studienstatistik	Placebo	Lurasidon-Dosis 18,5–74 mg (a) (b)
Primärer Endpunkt: Gesamt-Score des CDRS-R		n = 170	n = 173
	Ausgangswert, Mittelwert (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Mittlere Veränderung LS (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Behandlungsunterschied vs. Placebo		
	Schätzung (SE; 95%iges KI)	--	-5,7 (1,39; -8,4 bis - 3,0)
	p-Wert	--	< 0,0001
Wichtigster sekundärer Endpunkt: CGI-BP-S Depressions-Score		n = 170	n = 173
	Ausgangswert, Mittelwert (SD)	4,5	4,6
	Mittlere Veränderung LS (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo		
	Schätzung (SE; 95%iges KI)	--	-0,44 (0,112; -0,66 bis -0,22)
	p-Wert	--	< 0,0001

n ist die Anzahl der Teilnehmer

(a) p-Werte für Lurasidon vs. Placebo wurden um multiple Vergleiche bereinigt.

(b) Lurasidon-Dosen von 18,5; 37; 55,5; 74 mg entsprechen 20, 40, 60 und 80 mg Lurasidon-Hydrochlorid

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lurasidon erreicht nach ungefähr 1 - 3 Stunden seine Serumhöchstkonzentrationen.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Lurasidon wird in zwei aktive Metaboliten (ID-14283 und ID-14326) und zwei nicht-aktive Metaboliten (ID-20219 und ID-20220) metabolisiert. Lurasidon selbst und seine vier Metaboliten ID-14283, ID-14326, ID-20219 und ID-20220 haben an der im Serum gemessenen Radioaktivität einen Anteil von 11,4; 4,1; 0,4; 24 und 11 %.

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

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

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

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

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Menschen

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Rauchen

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Lurasidon in paediatrischen Patienten wurde an 47 Kindern im Alter von 6 - 12 Jahren und 234 Heranwachsenden im Alter von 13 - 17 Jahren bewertet. Lurasidon wurde als Lurasidonhydrochlorid mit einer täglichen Dosis von entweder 20, 40, 80, 120 mg (6 - 17 Jahre) oder 160 mg (nur 10 - 17 Jahre) über bis zu 42 Tage verabreicht. Es wurde keine klare Korrelation zwischen der erreichten Serumkonzentration und dem Alter oder dem Körpergewicht festgestellt. Die Pharmakokinetik von Lurasidon in paediatrischen Patienten im Alter von 6 - 17 Jahren war generell vergleichbar mit der in Erwachsenen beobachteten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Lurasidon Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können.

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

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

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

In der definitiven Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten war keine erhöhte Empfindlichkeit juveniler Tiere gegenüber Lurasidon-bezogenen Auswirkungen auf Körpergewicht, Nahrungsaufnahme und klinische Beobachtungen ersichtlich, jedoch wurden ähnliche Wirkungen wie bei erwachsenen Ratten festgestellt (Verzögerungen in Wachstum und Entwicklung und Hyperprolaktinämie). Über eine Hyperaktivität, die unter ≥ 3 mg/kg/Tag während der Nachbehandlungszeit offensichtlich war, wurde auch für andere D2-Rezeptor-Antagonisten berichtet. Bei den Nachkommen juveniler Ratten, die zuvor mit ≥ 30 mg/kg/Tag behandelt wurden, wurden geringfügig niedrigere Geburtsgewichte und Körpergewicht/Körpergewichtszunahmen während der postnatalen Periode festgestellt. Bei einem NOAEL von 3 mg/kg/Tag waren die Expositionen von Lurasidon und den meisten Metaboliten niedriger als jene, die bei der empfohlenen klinischen Dosis bei Jugendlichen im Alter von 13 Jahren oder darüber erreicht wurden.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Latuda 18,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

vorverkleisterte Stärke

Croscarmellose-Natrium (E 468)

Hypromellose 2910 (E 464)

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

Tablettenüberzug

Hypromellose 2910 (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 8000
Carnaubawachs (E 903)

Latuda 37 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
vorverkleisterte Stärke
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hypromellose 2910 (E 464)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

Tablettenüberzug

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

Latuda 74 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
vorverkleisterte Stärke
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hypromellose 2910 (E 464)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

Tablettenüberzug

Hypromellose 2910 (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 8000
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Carnaubawachs (E 903)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rom – Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Latuda 18,5 mg Filmtabletten
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg Filmtabletten
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg Filmtabletten
EU/1/14/913/015-021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN),
Italien

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR(s) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 18,5 mg Filmtabletten
Lurasidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 18,6 mg Lurasidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rom – Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Latuda 18.5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 18,5 mg Tabletten
Lurasidon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

A.C.R.A.F. S.p.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 37 mg Filmtabletten
Lurasidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 37,2 mg Lurasidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rom – Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Latuda 37 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 37 mg Tabletten
Lurasidon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

A.C.R.A.F. S.p.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 74 mg Filmtabletten
Lurasidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 74,5 mg Lurasidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rom – Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Latuda 74 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 74 mg Tabletten
Lurasidon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

A.C.R.A.F. S.p.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Latuda 18,5 mg Filmtabletten

Latuda 37 mg Filmtabletten

Latuda 74 mg Filmtabletten

Lurasidon

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Latuda und wofür wird es angewendet?

Latuda enthält den Wirkstoff Lurasidon und gehört zu einer Arzneimittelklasse, die Antipsychotika genannt wird. Es wird angewendet, um die Symptome der Schizophrenie bei Erwachsenen im Alter ab 18 Jahren und Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahren zu behandeln. Lurasidon wirkt durch Blockierung von Rezeptoren im Gehirn, an die die Stoffe Dopamin und Serotonin binden. Dopamin und Serotonin sind Neurotransmitter (Substanzen, die Nervenzellen miteinander kommunizieren lassen), die bei Symptomen der Schizophrenie beteiligt sind. Durch Blockade ihrer Rezeptoren hilft Lurasidon die Aktivität des Gehirns zu normalisieren und die Symptome der Schizophrenie zu reduzieren.

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

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

Latuda darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lurasidon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Konzentration von Lurasidon im Blut beeinflussen können, wie:
 - Arzneimittel gegen Pilzinfektionen wie Itraconazol, Ketoconazol (außer als Shampoo), Posaconazol oder Voriconazol
 - Arzneimittel gegen Infektionen wie die Antibiotika Clarithromycin oder Telithromycin

- Arzneimittel gegen HIV-Infektionen wie Cobicistat, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir
- Arzneimittel gegen chronische Hepatitis wie Boceprevir und Telaprevir
- ein Arzneimittel gegen Depression, das Nefazodon enthält
- ein Arzneimittel gegen Tuberkulose, das Rifampicin enthält
- Arzneimittel gegen Krampfanfälle wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin
- ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depression, das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthält.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

- wenn Sie Suizidgedanken haben oder suizidales Verhalten auftritt –
- wenn Sie an Parkinson oder Demenz leiden
- wenn bei Ihnen schon einmal ein Zustand diagnostiziert wurde, der mit Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit einherging (auch bekannt als malignes neuroleptisches Syndrom), oder wenn bei Ihnen schon einmal Steifigkeit, Zittern oder Bewegungsprobleme (extrapyramidale Symptome) auftraten oder wenn Sie schon einmal abnorme Bewegungen der Zunge oder des Gesichtes (tardive Dyskinesie) verspürt haben. Sie sollten wissen, dass diese Zustände durch dieses Arzneimittel verursacht werden können.
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder auf Grund einer Behandlung von Herzerkrankungen zu niedrigem Blutdruck neigen oder in Ihrer Familiengeschichte unregelmäßiger Herzschlag (einschließlich QT-Verlängerung) vorkommt
- wenn Sie eine Vorgeschichte mit Krampfanfällen oder Epilepsie haben
- wenn Sie eine Vorgeschichte mit Blutgerinnseln haben oder wenn jemand in Ihrer Familie eine Vorgeschichte mit Blutgerinnseln hat, da Arzneimittel gegen Schizophrenie mit der Bildung von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht wurden
- wenn Sie als Mann vergrößerte Brüste haben (Gynäkomastie), eine milchige Flüssigkeit aus Ihren Brustwarzen austritt (Galaktorrhö), Ihre Regelblutung ausbleibt (Amenorrhö) oder Sie Erektionsstörungen haben
- wenn Sie Diabetes haben oder zu Diabetes neigen
- wenn Sie an einer verringerten Nierenfunktion leiden
- wenn Sie an einer verminderten Leberfunktion leiden
- wenn Sie eine Erhöhung ihres Gewichts feststellen
- wenn Sie einen Blutdruckabfall beim Aufstehen haben, der eine Ohnmacht auslösen kann.
- wenn Sie Opioid-abhängig (behandelt mit Buprenorphin) sind oder starke Schmerzen (behandelt mit Opioiden) oder Depressionen oder andere Erkrankungen haben, die mit Antidepressiva behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Latuda und diesen Arzneimitteln kann das Auftreten eines Serotonin-Syndroms hervorrufen, eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands (siehe Abschnitt „Einnahme von Latuda zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

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

Kinder und Jugendliche

Verabreichen Sie dieses Arzneimittel keinen Kindern unter 13 Jahren.

Einnahme von Latuda zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

- alle Arzneimittel, die auch eine Wirkung auf das Gehirn haben, da sich deren Wirkungen und die Wirkungen von Latuda addieren können und sich dadurch in einer negativen Art und Weise auf Ihr Gehirn auswirken können
- Arzneimittel, die den Blutdruck senken, da Latuda ebenfalls den Blutdruck senken kann
- Arzneimittel gegen Parkinson und das Restless-Legs-Syndrom (z. B. Levodopa), da Latuda deren Wirkungen abschwächen kann
- Arzneimittel, die Mutterkorn-Alkaloid-Derivate (zur Behandlung von Migräne) enthalten, und andere Arzneimittel wie Terfenadin und Astemizol (zur Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien), Cisaprid (zur Behandlung von Verdauungsproblemen), Pimozid (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen), Chinidin (zur Behandlung von Herzerkrankungen), Bepridil (zur Behandlung von Brustschmerz)
- Arzneimittel, die Buprenorphin (zur Behandlung von Opioid-abhängigkeit) oder Opioide (zur Behandlung von starken Schmerzen) oder Antidepressiva wie Moclobemid, Tranylcypromin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Doxepin oder Trimipramin enthalten. Diese Arzneimittel können in Wechselwirkung mit Latuda treten und Sie können Symptome erleben wie unwillkürliche, rhythmische Muskelkontraktionen, einschließlich der Muskeln, die die Augenbewegungen kontrollieren, Agitiertheit, Halluzinationen, Koma, übermäßiges Schwitzen, Zittern, übertriebene Reflexe, erhöhte Muskelspannung, Körpertemperatur über 38 °C. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Symptome auftreten.

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

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

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

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

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

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

Einnahme von Latuda zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Latuda enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

3. Wie ist Latuda einzunehmen?

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

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

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

Erwachsene (im Alter von 18 Jahren und älter)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37 mg einmal täglich.

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

Jugendliche (im Alter von 13 bis 17 Jahren)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37 mg Lurasidon einmal täglich.

Die Dosis kann von Ihrem Arzt im Dosisbereich zwischen 37 bis 74 mg einmal täglich erhöht oder verringert werden. Die maximale Tagesdosis sollte 74 mg nicht überschreiten.

Wie ist Latuda einzunehmen?

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

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Latuda vergessen haben

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

Wenn Sie die Anwendung von Latuda abbrechen

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden, wird seine Wirkung aufhören. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht absetzen, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da Ihre Symptome zurückkehren können.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

- eine schwere allergische Reaktion, charakterisiert durch Fieber, Schwellungen im Mund, im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall (Überempfindlichkeit). Diese Reaktionen werden häufig beobachtet (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- ein schwerwiegender Ausschlag mit Blasenbildung, der Haut, Mund, Augen oder Genitalien betrifft (Stevens-Johnson-Syndrom). Diese Reaktion wird mit unbekannter Häufigkeit beobachtet
- Fieber, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und vermindertes Bewusstsein. Dies können Symptome eines Zustands sein, der als Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS) bekannt ist. Diese Reaktionen werden selten beobachtet (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Blutgerinnsel in den Venen, insbesondere in den Beinen (die Symptome umfassen Schwellung, Schmerzen und Rötung des Beines), die durch Blutgefäße in die Lunge wandern können, wo sie Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen. Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort ärztlichen Rat ein.

Die folgenden Nebenwirkungen können ebenfalls bei Erwachsenen auftreten:

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

- Gefühl der Ruhelosigkeit und Unfähigkeit, still zu sitzen
- Übelkeit
- Schlaflosigkeit.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Parkinsonismus: Dies ist ein medizinischer Begriff, der viele Symptome umfasst, wie einen Anstieg der Speichelsekretion oder einen wässrigen Mund, Speichelfluss aus dem Mund, Reflexe beim Beugen der Extremitäten, langsame, reduzierte oder beeinträchtigte Bewegungen, Ausdruckslosigkeit des Gesichts, Muskelverspannungen, steifer Nacken, Muskelsteifheit, kleine, schlurfende, eilige Schritte und Fehlen der normalen Armbewegungen beim Gehen, anhaltendes Blinzeln als Reaktion auf Klopfen auf die Stirn (ein anomaler Reflex)
- Sprachstörungen, ungewöhnliche Muskelbewegungen; eine Vielzahl von Symptomen, die als extrapyramidale Symptome (EPS) bezeichnet werden und in der Regel ungewöhnliche, unwillkürliche Muskelkontraktionen umfassen
- beschleunigter Herzschlag
- erhöhter Blutdruck
- Schwindel
- Muskelkrämpfe und Steifigkeit

- Erbrechen
- Durchfall
- Rückenschmerzen
- Hautausschlag und Juckreiz
- Verdauungsstörung
- Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss
- Bauchschmerzen
- Schläfrigkeit, Müdigkeit, Unruhe und Angst
- Gewichtszunahme
- Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (ein Enzym in den Muskeln), die in Blutuntersuchungen festgestellt wird
- Erhöhung des Kreatininwerts (ein Marker der Nierenfunktion), die in Blutuntersuchungen festgestellt wird.
- verminderter Appetit.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- verwaschene Sprache
- Alpträume
- Schluckbeschwerden
- Reizung der Magenschleimhaut
- plötzliche Angstgefühle
- Krampfanfälle
- Brustschmerzen
- Muskelschmerzen
- vorübergehende Bewusstlosigkeit
- Drehschwindel
- ungewöhnliche Nervenimpulse im Herzen
- langsame Herzfrequenz
- Gelenkschmerzen
- Probleme beim Gehen
- starre Haltung (Rigidität)
- Erhöhung der Prolaktinwerte im Blut, erhöhte Blutzuckerwerte, Erhöhung einiger Leberenzyme, die in Blutuntersuchungen beobachtet wurden
- Blutdruckabfall beim Aufstehen, was eine Ohnmacht verursachen kann
- Erkältung
- Hitzewallung
- verschwommenes Sehen
- Schwitzen
- Schmerzen beim Wasserlassen
- unkontrollierbare Bewegungen von Mund, Zunge und Gliedmaßen (tardive Dyskinesie)
- niedrige Natriumspiegel im Blut, die zu Müdigkeit und Verwirrung, Muskelzuckungen, Anfällen und Koma führen können (Hyponatriämie)
- Energielosigkeit (Lethargie)
- Blähungen
- Nackenschmerzen
- Erektionsprobleme
- schmerzhafte oder fehlende Menstruation
- reduzierte Anzahl an roten Blutkörperchen (die Sauerstoff im Körper transportieren).

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

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

- Zunahme einer Form der weißen Blutkörperchen (eosinophile Zellen)
- Schwellungen unter der Hautoberfläche (Angioödem).
- absichtliche Selbstverletzungen
- Schlaganfälle
- Nierenversagen
- reduzierte Anzahl an weißen Blutkörperchen (die Infektionen bekämpfen)
- Schmerzen in der Brust, Milchsekretion der Brüste
- plötzliche Todesfälle.

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

- reduzierte Anzahl an Neutrophilen (einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen)
- Schlafstörungen
- bei Neugeborenen können folgende Symptome auftreten: Unruhe, Anstieg oder Abnahme des Muskeltonus, Zittern, Schläfrigkeit, Atemprobleme oder Probleme bei der Nahrungsaufnahme
- ungewöhnliche Brustvergrößerung

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

Die folgenden Nebenwirkungen können bei Jugendlichen auftreten:

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

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

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

- verminderter oder erhöhter Appetit
- anomale Träume
- Schlafstörungen, Anspannung, Agitiertheit, Angst und Reizbarkeit
- körperliche Schwäche, Müdigkeit
- Depressionen
- psychotische Störung. Dies ist ein medizinischer Begriff, der viele Geisteskrankheiten beschreibt, die anomales Denken und abnorme Wahrnehmungen verursachen. Menschen mit Psychosen verlieren den Bezug zur Realität
- Symptome der Schizophrenie
- Aufmerksamkeitsschwierigkeiten
- Drehschwindel
- anomale unfreiwillige Bewegungen (Dyskinesie)
- anomaler Muskeltonus, einschließlich Schiefhals und unwillkürliche Abweichung der Augen nach oben
- Parkinsonismus. Dies ist ein medizinischer Begriff, der viele Symptome umfasst, wie einen Anstieg der Speichelsekretion oder einen wässrigen Mund, Speichelfluss aus dem Mund, Reflexe beim Beugen der Extremitäten, langsame, reduzierte oder beeinträchtigte Bewegungen, Ausdruckslosigkeit des Gesichts, Muskelverspannungen, steifer Nacken, Muskelsteifheit, kleine, schlurfende, eilige Schritte und Fehlen der normalen Armbewegungen beim Gehen, anhaltendes Blinzeln als Reaktion auf Klopfen auf die Stirn (ein anomaler Reflex)
- Herzasen
- Schwierigkeiten bei der Darmentleerung (Verstopfung)
- trockener Mund oder überschüssiger Speichel
- Erbrechen
- Schwitzen
- Muskelstarre

- Erektionsstörungen
- Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (ein Enzym in den Muskeln), die in Blutuntersuchungen festgestellt wird
- Erhöhung der Prolaktinwerte im Blut (ein Hormon), die in Blutuntersuchungen festgestellt wird
- Gewichtszu- oder -abnahme.

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

- Überempfindlichkeit
- Erkältung, Infektion von Hals und Nase
- verminderte Aktivität der Schilddrüse, Schilddrüsenentzündung
- aggressives Verhalten, impulsives Verhalten
- Apathie
- Verwirrtheit
- depressive Stimmung
- Trennung normaler psychischer Prozesse (Dissoziation)
- Halluzinationen (auditiv oder visuell)
- Mordgedanken
- Schlafschwierigkeiten
- erhöhtes oder vermindertes sexuelles Verlangen
- Energiemangel
- Änderungen des psychischen Zustands
- obsessive Gedanken
- Gefühl von akuter und einschränkender Angst (Panikattacke)
- unfreiwillige Bewegungen, die keinem Zweck dienen (psychomotorische Hyperaktivität)
- Hyperaktivität der Muskeln im Körper (Hyperkinese), Unfähigkeit zur Ruhe (Ruhelosigkeit)
- unkontrollierbarer Drang, die Beine zu bewegen (Restless-Legs-Syndrom), unkontrollierbare Bewegungen von Mund, Zunge und Gliedmaßen (Spätdyskinesie)
- Schlafstörungen
- vorsätzliche Suizidgedanken
- anomales Denken
- Wackeligkeit (Drehschwindel)
- Geschmacksveränderungen
- Beeinträchtigung des Gedächtnisses
- anomale Hautempfindung (Parästhesie)
- Gefühl wie mit einem engen Band um den Kopf (Spannungskopfschmerz), Migräne
- Schwierigkeiten der Augen beim Fokussieren, verschwommenes Sehen
- erhöhte Empfindlichkeit des Gehörs
- Herzklopfen, Herzrhythmusstörungen
- Abfall des Blutdrucks beim Aufstehen, was zu Ohnmachtsanfällen führen kann
- erhöhter Blutdruck
- Bauchschmerzen oder -störungen
- Fehlen oder Mangel an Speichelsekretion
- Durchfall
- Verdauungsbeschwerden
- trockene Lippen
- Zahnschmerzen
- teilweises oder vollständiges Fehlen von Haaren, anormales Haarwachstum
- Ausschlag, Nesselfieber
- Muskelkrämpfe und -steifheit, Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen, Kieferschmerzen
- Vorhandensein von Bilirubin im Urin, Vorhandensein von Protein im Urin, einem Marker der Nierenfunktion
- Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen, häufiges Wasserlassen, Nierenerkrankungen

- sexuelle Funktionsstörung
- Ejakulationsschwierigkeiten
- anomale Brustvergrößerung, Brustschmerzen, Milchabsonderung aus den Brüsten
- ausbleibende oder unregelmäßige Menstruation
- unkontrollierte Geräusche und Bewegungen (Tourette-Syndrom)
- Schüttelfrost
- Probleme beim Gehen
- Unwohlsein
- Brustschmerzen
- Fieber
- absichtliche Überdosierung
- Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, die in Blutuntersuchungen festgestellt werden, erhöhtes Blutcholesterin, erhöhte Bluttriglyceride, vermindertes Lipoprotein hoher Dichte, vermindertes Lipoprotein niedriger Dichte, die in Blutuntersuchungen festgestellt werden
- erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhtes Blutinsulin, Anstieg einiger Leberenzyme (ein Marker der Leberfunktion), die in Blutuntersuchungen festgestellt werden
- erhöhtes oder vermindertes Bluttestosteron, erhöhtes schilddrüsenstimulierendes Hormon im Blut, das in Blutuntersuchungen festgestellt wird
- Änderungen des Elektrokardiogramms
- vermindertes Hämoglobin, verminderte Werte der weißen Blutkörperchen (die die Infektion bekämpfen), die in Blutuntersuchungen festgestellt werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über die folgende Website melden: <http://www.bfarm.de>. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Latuda aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Latuda enthält

- Der Wirkstoff ist Lurasidon.
Jede 18,5 mg Tablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 18,6 mg Lurasidon.
Jede 37 mg Tablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 37,2 mg Lurasidon.
Jede 74 mg Tablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 74,5 mg Lurasidon.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose 2910, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (in 74 mg Tabletten), Indigocarmin (E132) (in 74 mg Tabletten) und Carnaubawachs (E903).

Wie Latuda aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rom – Italien

Hersteller

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN), Italy

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,
Irland

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

België/ Belgique/ Belgien CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Lithuania/ Lietuva CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Bulgaria/ България Анджелини Фарма България ЕООД office@angelini.bg	Luxembourg/ Luxemburg CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Hungary/ Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft office@angelini.hu
Denmark/ Danmark CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Malta CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Germany/ Deutschland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Netherlands/ Nederland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com

Estonia/ Eesti CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Norway/ Norge CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Greece/ Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
Spain/ España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 00	Poland/ Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda apoio.utente@angelini.pt
Croatia/ Hrvatska Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Romania/ România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovenia/ Slovenija Bonifar d.o.o. Tel: + 386 1 235 0490
Iceland/ Ísland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovak republic/ Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk
Italy/ Italia Angelini S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Suomi/ Finland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Cyprus/ Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Sweden/ Sverige CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Latvia/ Latvija CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Northern Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ

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