

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latuda 18,5 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Latuda 37 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Latuda 74 mg, kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Latuda 18,5 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 18,6 mg:aa lurasidonia.

Latuda 37 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 37,2 mg:aa lurasidonia.

Latuda 74 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 74,5 mg:aa lurasidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Latuda 18,5 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, kalvopäällysteinen 6 mm:n kokoinen pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'LA'.

Latuda 37 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, kalvopäällysteinen 8 mm:n kokoinen pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'LB'.

Latuda 74 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleanvihreä, kalvopäällysteinen 12 x 7 mm:n kokoinen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu 'LD'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Latuda on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (≥ 13 -vuotiaiden) skitsofrenian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuispotilaat

Suosittelun aloitusannos on 37 mg lurasidonia kerran vuorokaudessa. Aloitusannoksen titraus ei ole tarpeen. Valmiste on tehokas 37–148 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa otettuna. Annoksen suurentamisen pitää perustua lääkärin arvioon ja havaittuun kliiniseen vasteeseen. Suurin vuorokausiannos ei saa ylittää 148 mg:aa.

Jos potilaan kerran vuorokaudessa käyttämä annos on ollut suurempi kuin 111 mg ja hän keskeyttää hoidon yli 3 päiväksi, käyttöä jatketaan 111 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. Annos titrataan siitä suuremmaksi, kunnes se on optimaalinen. Jos potilas käyttää muuta annosta, hän voi jatkaa käyttöä tauon jälkeen aiemmalla annoksella, eikä annoksen säätämistä tarvita.

Pediatriset potilaat

Suosittelun aloitusannos on 37 mg lurasidonia kerran vuorokaudessa. Aloitusannoksen titraus ei ole tarpeen. Valmiste on tehokas 37–74 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa otettuna. Annoksen suurentamisen pitää perustua lääkärin arvioon ja havaittuun kliiniseen vasteeseen. Suurin vuorokausiannos ei saa ylittää 74 mg:aa. Lapsille lurasidonia määrävän henkilön tulee olla lastenpsykiatrian asiantuntija.

Annoksen muuttaminen yhteisvaikutusten takia

Suosittelun aloitusannos on 18,5 mg, eikä lurasidonin suurin vuorokausiannos saa ylittää 74 mg:aa, kun valmistetta käytetään yhdessä kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Lurasidoniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen, kun valmistetta käytetään yhdessä heikkojen ja kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa (ks. kohta 4.5). Vahvojen CYP3A4:n estäjien ja -induktorien käyttö, ks. kohta 4.3.

Psykoosilääkkeestä toiseen vaihtaminen

Eri psykoosilääkkeillä on erilaiset farmakodynaamiset ja farmakokineettiset profiilit. Kun psykoosilääkitys vaihdetaan toiseen, lääketieteellinen seuranta on tarpeen.

Iäkkäät henkilöt

Annossuosituksot iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaalia (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml / min), ovat samat kuin aikuisille, joiden munuaisten toiminta on normaalia. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, annos säädetään munuaisten toiminnan tilan mukaan (ks. "Munuaisten vajaatoiminta" alla).

Suurempien lurasidoniannosten käytöstä iäkkäiden henkilöiden hoidossa on vain vähän tietoja. 148 mg:n annosten käytöstä iäkkäiden henkilöiden hoidossa ei ole tietoja. Varovaisuutta on noudatettava, kun ≥ 65 -vuotiaita potilaita hoidetaan suuremmilla lurasidoniannoksilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lurasidoniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Jos potilaalla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) ≥ 30 ja < 50 ml / min) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 15 ja < 30 ml / min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD, End Stage Renal Disease) (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml / min), suositeltu aloitusannos on 18,5 mg, eikä suurin vuorokausiannos saa ylittää 74 mg:aa. Lurasidonia saa käyttää ESRD-potilaiden hoitoon vain siinä tapauksessa, että mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. Jos lääkettä käytetään ESRD-potilaiden hoidossa, kliininen seuranta on suositeltavaa.

Maksan vajaatoiminta

Lurasidoniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta.

Annoksen muuttamista suositellaan, jos potilaalla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta. Suositeltu aloitusannos on 18,5 mg. Suurin vuorokausiannos keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei saa ylittää 74 mg:aa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa 37 mg:aa.

Antotapa

Kalvopäällysteiset Latuda-tabletit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä. Jos valmiste otetaan ilman ruokaa, on odotettavissa, että lurasidonipitoisuus on huomattavasti pienempi verrattuna siihen, että valmiste otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Latuda-tabletit niellään kokonaisina kitkerän maun peittämiseksi. Latuda-tabletit on hyvä ottaa samaan aikaan joka päivä, hoitomyöntyvyyden parantamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) käyttö (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psykoosilääkityksen aikana potilaan kliinisen tilan parantuminen voi kestää muutamasta päivästä muutamaan viikkoon. Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti tänä aikana.

Suisidaalisuus

Suisidaalinen käyttäytyminen liittyy usein psykoottisiin sairauksiin, ja joissakin tapauksissa siitä on raportoitu psykoosilääkityksen aloittamisen tai vaihtamisen jälkeen. Psykoosilääkehoidon lisäksi riskipotilaiden vointia pitää seurata tarkasti.

Parkinsonin tauti

Jos Parkinsonin tautia sairastaville potilaille määrätään psykoosilääkkeitä, ne saattavat pahentaa Parkinsonin taudin oireita. Lääkärin pitää siis punnita riskit ja hyödyt määrätessään lurasidonia potilaille, joilla on Parkinsonin tauti.

Ekstrapyramidaalioireet (EPS)

Lääkevalmisteisiin, joilla on dopamiinireseptoreiden toimintaa estäviä ominaisuuksia, on liittynyt ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, kuten jäykkyyttä, vapinaa, kasvojen (naamiomaista) ilmeettömyyttä, dystoniaa, kuolaamista, kyyryasentoa ja kävelyn poikkeavuutta. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla skitsofreniaan sairastuneilla potilailla ekstrapyramidaalioireita ilmeni useammin lurasidonihoidon aikana kuin lumeryhmässä.

Tardiivi dyskinesia

Lääkevalmisteisiin, joilla on dopamiinireseptoreiden toimintaa estäviä ominaisuuksia, on liittynyt tardiivin dyskinesian ilmenemistä. Tardiiville dyskinesialle ovat ominaisia rytmiset, pääasiassa kielen tai kasvojen, pakkoliikkeet. Jos tardiivin dyskinesian oireita ja merkkejä ilmenee, on harkittava kaikkien psykoosilääkkeiden, myös lurasidonin, käytön lopettamista.

Kardiovaskulaariset häiriöt/QT-ajan piteneminen

Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lurasidonia määrätään potilaille, joilla tiedetään olevan kardiovaskulaarinen sairaus tai joiden lähisuvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä, hypokalemiaa, ja jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden ajatellaan pidentävän QT-aikaa.

Kouristuskohtaukset

Lurasidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai jokin muu kohtauskynnystä alentava tila.

Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS)

Greippimehun juomista pitää välttää lurasidonihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Latuda-valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten buprenorfiinin tai muiden opioidien, MAO-estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, mikä voi olla hengenvaarallista (ks. kohta 4.5).

Jos valmisteen samanaikainen käyttö muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa on kliinisesti perusteltua, potilaan tilaa on syytä seurata tarkkaan erityisesti hoidon aloitusvaiheessa sekä annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla mielentilan muutokset, autonomisen hermoston häiriöt, neuromuskulaariset häiriöt ja/tai ruoansulatuselimistön oireilu. Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, tulee harkita oireiden voimakkuudesta riippuen joko annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia yhtä tablettia kohden, joten lääke on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset vaikutukset

Koska lurasidoni vaikuttaa ensisijaisesti keskushermostoon, sitä pitää käyttää varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja alkoholin kanssa.

Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos luradisonia määrätään samanaikaiseen käyttöön sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Näitä ovat esimerkiksi luokan IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, disopyramidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli), jotkut antihistamiinit, jotkut muut psykoosilääkkeet ja jotkut malarialääkkeet (esim. meflokiini).

Käytettäessä Latuda-valmistetta samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten buprenorfiinin tai muiden opioidien, MAO-estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska samanaikainen käyttö lisää mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset vaikutukset

Lurasidonin käyttöä samanaikaisesti greippimehun kanssa ei ole tutkittu. Greippimehu estää CYP3A4 -entsyymiä ja saattaa suurentaa lurasidonin pitoisuutta seerumissa. Greippimehua pitäisi välttää lurasidonihoidon aikana.

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset lurasidoniin

Lurasidoni ja sen aktiivinen metaboliitti ID-14283 osallistuvat molemmat farmakodynaamisen vaikutuksen syntymiseen dopaminergisissä ja serotonergisissä reseptoreissa. Lurasidoni ja sen aktiivinen metaboliitti ID-14283 metaboloituvat pääasiallisesti CYP3A4:n vaikutuksesta.

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) käyttö samanaikaisesti lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Luradisonin käyttö samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa lisäsi altistumista lurasidonille 9-kertaisesti ja altistumista aktiiviselle metaboliitille ID-14283:lle 6-kertaisesti.

Lurasidonin ja posakonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) antaminen samanaikaisesti johti noin 4–5 kertaiseen lurasidonille altistumiseen. Pitkäkestoinen posakonatsolin vaikutus lurasidonille altistumiseen havaittiin enintään 2–3 viikkoa posakonatsolin samanaikaisen antamisen päätyttyä.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät kohtalaisesti CYP3A4-entsyymiä (esim. diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, verapamiili) saattaa lisätä altistumista lurasidonille. Kohtalaisten CYP3A4:n estäjien arvioidaan johtavan 2–5-kertaiseen altistumiseen CYP3A4:n substraateille.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti diltiatseemin (hitaasti vapautuva lääkekuoli) kanssa, joka on kohtalainen CYP3A4:n estäjä, johti 2,2-kertaiseen lurasidonille altistumiseen ja 2,4-kertaiseen ID-14283:lle altistumiseen (ks. kohta 4.2). Jos käytetään nopeasti vapautuvaa diltiatseemia, altistuminen lurasidonille saattaa olla vielä suurempi.

CYP3A4:n induktorit

Lurasidonin käyttö voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiin kanssa vähensi lurasidonille altistumista kuudesosaan.

Jos lurasidonia käytetään samanaikaisesti heikkojen (esim. armodafiniili, amprenaviiri, aprepitantti, prednisoni, rufinamidi) tai kohtalaisten (esim. bosentaani, efavirentsi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) CYP3A4:n induktorien kanssa, on odotettavissa, että altistus lurasidonille vähenee alle puoleen. Tämän vaikutuksen odotetaan jatkuvan 2 viikkoa heikkojen tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien käytön lopettamisen jälkeen.

Kun lurasidonia käytetään heikkojen tai kohtalaisten CYP3A4:n induktoreiden kanssa, lurasidonin tehoa pitää seurata huolellisesti, ja annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Kuljettajaproteiinit

Lurasidoni on P-gp:n ja BCRP:n substraatti *in vitro*, ja tämän merkitys *in vivo* on epävarma. Lurasidonin käyttö samanaikaisesti P-gp:n ja BCRP:n estäjien kanssa saattaa lisätä altistumista lurasidonille.

Lurasidonin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti midatsolaamin kanssa, joka on herkkä CYP3A4:n-substraatti, lisäsi < 1,5-kertaisesti midatsolaamille altistumista. Seuranta suositellaan, kun lurasidonia ja CYP3A4:n substraatteja, joilla tiedetään olevan kapea terapeutinen alue (esim. astemitsoli, terfenadiini, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, bepridiili tai torajyväalkaloidit [ergotamiini, dihydroergotamiini]) käytetään samanaikaisesti.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti digoksiinin (P-gp:n substraatti) kanssa ei lisännyt altistusta digoksiinille ja suurensi C_{max} -arvoa vain vähän (1,3-kertaisesti), ja siksi katsotaan, että lurasidonia voidaan käyttää samanaikaisesti digoksiinin kanssa. Lurasidoni on effluksi-kuljettajaproteiini P-gp:n estäjä *in vitro*, eikä suoliston P-gp:n eston kliinistä merkitystä voida sulkea pois. Lurasidonin ja P-gp:n substraatti dabigatranieteksiläatin samanaikainen käyttö voi suurentaa dabigatranin pitoisuuksia plasmassa.

Lurasidoni on effluksi-kuljettajaproteiini BCRP:n estäjä *in vitro*, eikä suoliston BCRP:n eston kliinistä vaikutusta voida sulkea pois. BCRP:n substraattien samanaikainen käyttö voi suurentaa näiden substraattien pitoisuuksia plasmassa.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti litiumin kanssa viittasi siihen, että litiumilla oli kliinisesti merkityksetön vaikutus lurasidonin farmakokinetiikkaan. Siksi lurasidoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun lurasidonia käytetään litiumin kanssa samanaikaisesti. Lurasidoni ei vaikuta litiumpitoisuuksiin.

Kliininen lääkkeiden yhteisvaikutustutkimus, jossa tutkittiin lurasidonin käyttöä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien (kuten norgestimaatin ja etinyyliestradiolin) kanssa viittasi siihen, että lurasidonilla ei ole kliinisesti tai tilastollisesti merkittäviä vaikutuksia ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan tai SHBG-pitoisuuksiin (sukupuolihormoneja sitova globuliini). Siksi lurasidonia voidaan käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lurasidonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta). Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita ajatellen vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kappale 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon. Lurasidonia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Psykoosilääkkeille (myös lurasidoni) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Lurasidonia erittyi rottien maitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö lurasidoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Lurasidonia käyttävien naisten pitää harkita lapsensa imettämistä vain, jos mahdollinen hoidon hyöty oikeuttaa lapselle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu useita vaikutuksia hedelmällisyyteen, pääasiassa prolaktiinipitoisuuden suurenemiseen liittyen. Näillä vaikutuksilla ei katsota olevan merkitystä ihmisen lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lurasidonilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita pitää varoittaa vaarallisten koneiden, mukaan lukien moottoriajoneuvojen ja polkupyörien, käytöstä siihen asti, että he ovat varmoja siitä, että lurasidoni ei vaikuta heihin haitallisesti (ks. kohta 4.8). Tieturvallisuudessa on huomioitava, että nuoret, jotka eivät ole vielä riittävän vanhoja ajamaan autoa, saattavat silti ajaa polkupyörällä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lurasidonin turvallisuutta on arvioitu 18,5–148 mg:n annoksilla kliinisissä tutkimuksissa skitsofreniapotilailla, joita on hoidettu enintään 52 viikon ajan, sekä markkinoille tulon jälkeen. Yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 10\%$) olivat akatisia, pahoinvointi ja unettomuus.

Haittavaikutustaulukko

Yhdistettyihin tietoihin perustuvat haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa 1 elinjärjestelmäluokituksen ja -terminologian mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on taulukoitu esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Yhdistettyihin tietoihin perustuvat haittavaikutukset aikuisilla

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Infektiot			Nasofaryngiitti		
Veri ja imukudos			Anemia	Eosinofilia Leukopenia	Neutropenia****
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painonnousu Ruokahalun heikkeneminen	Veren sokeriarvojen suureneminen Hyponatremia		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Agitaatio Ahdistuneisuus Rauhattomuus	Painajaiset Katatonia Paniikkikohtaus	Suisidaalinen käyttäytyminen	Unihäiriöt*****
Hermosto	Akatisia	Uneliaisuus* Parkinsonismi** Heitehuimaus Dystonia*** Dyskinesia	Letargia Dysartria Tardiivi dyskinesia Pyörtyminen Kouristus	Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS) Aivoverenkiertohäiriöt	
Silmät			Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus		
Sydän		Takykardia	Angina pectoris Ensimmäisen asteen eteis-kammio- okatos Bradykardia		

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio Ortostaattinen hypotensio Kuumat aallot Kohonnut verenpaine		
Ruoansulatus elimistö	Pahoin vointi	Ripuli Oksentelu Ruoansulatushäiriö Lisääntynyt syljeneritys Suun kuivuminen Ylävatsakipu Vatsavaivat	Ilmavaivat Nielemisvaikeudet Mahakatarri		
Maksa ja sappi			ALAT-arvojen suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina	Liikahikoilu	Angioedeema	Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys	Nivelten jäykkyys Lihaskipu Niskakipu	Rabdomyolyyysi	
Munuaiset ja virtsatiet		Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Dysuria	Munuaisten vajaatoiminta	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (katso 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat			Veren prolaktiiniarvojen suureneminen Erektiohäiriö Amenorrea Kivuliaat kuukautiset	Rintojen kipu Maidonvuoto	Rintojen kasvu****

Elinjärjestelmäloukka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Kävelyhäiriö	Äkkikuolema	
Tutkimukset		Veren kreatiniinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen			

*Uneliaisuus kattaa seuraavat hättävähäikutukset: liikaunisuus, liiallinen unen tarve, sedaatio ja uneliaisuus

**Parkinsonismi kattaa seuraavat hättävähäikutukset: bradykinesia, hammasratasilmio, kuolaaminen, ekstrapyramidaalioireet, hypokinesia, lihasjäykkyys, parkinsonismi, psykomotorinen hidastuminen ja vapina

***Dystonia kattaa seuraavat hättävähäikutukset: dystonia, okulogyyrinen kriisi, oromandibulaarinen dystonia, kielen kouristus, kierokaula, leukalukko.

****Hättävähäikutukset todettu faasin 2 ja 3 kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa; näiden ilmiöiden esiintyminen on kuitenkin liian vähäistä, jotta esiintymistiheyksiä voitaisiin arvioida.

Taulukko 2: Hättävähäikutukset nuorilla

Elinjärjestelmäloukka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Infektiot			Nasofaryngiitti Nuha Ylähengitystieinfektio		
Veri ja imukudos			Neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Endokriiniset häiriöt		Hyperprolaktinemia (mukaan lukien veren prolaktiinipitoisuuden suureneminen)	Autoimmuuni kilpirauhastulehdus Hyperandrogenismi Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen Ruokahalun kasvu	Hyperinsulinismi		
Psyykkiset häiriöt		Epänormaalit unet Agitaatio Ahdistuneisuus Masennus Unettomuus Psykoottinen häiriö Skitsofrenia Jännitys	Aggressio Apatia Sekavuustila Masentunut mieliala Sekavuustila Kuuloharhat Näköharhat		

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
			Murha-ajatukset Impulsiivinen käyttäytyminen Alkuvaiheeseen liittyvä unettomuus Libidon heikentyminen Libidon voimistuminen Voimattomuus Muuttunut psyykkinen status Pakkoajatukset Paniikkikohtaus Psykomotorinen hyperaktiivisuus Rauhattomuus Unihäiriöt Itsemurha-alttius Terminaalinen unettomuus Epänormaali ajatukset		
Hermosto	Akatisia Päänsärky Uneliaisuuss*	Häiriöt tarkkaavaisuudessa Heitehuimaus Dyskinesia Dystonia*** Parkinsonismi**	Asentohuimaus Dysgeusia Hyperkinesia Muistin heikentyminen Migreeni Parestesia Levottomien jalkojen oireyhtymä Psykomotorinen hyperaktiivisuus Tardiivi dyskinesia Jännityspäänsärky		
Silmät			Akkommodaatiohäiriö Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Hyperakusia		
Sydän		Takykardia	Sydämentykytys Eteislisälyönnit		

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Verisuonisto			Ortostaattinen hypotensio Hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Suunielukipu Hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ummetus Suun kuivuminen Lisääntynyt syljeneritys Oksentelu	Mahavaivat Ylävatsakipu Syljen puuttuminen Ripuli Ruoansulatushäiriö Huulten kuivuminen Hammassärky		
Iho ja ihonalainen kudos		Liikahikoilu	Kaljuus Epänormaali hiusten kasvu Ihottuma Nekrosihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskäpykyys	Nivelkipu Lihaskireys Tuki- ja liikuntaelimistön käpykyys Lihaskipu Raajakipu Leukakipu		
Munuaiset ja virtsatiet			Bilirubiinivirtsaisuus Dysuria Virtsamishäiriö Runsasvirtsaisuus Proteiinivirtsaisuus Munuaishäiriö		
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriö	Amenorrea Rintojen kipu Siemensyöksyhäiriö Maidonvuoto Gynekomastia Epäsäännölliset kuukautiset Oligomenorrea Seksuaaliset häiriöt		
Synnyttäiset, perheelliset ja geneettiset häiriöt			Touretten oireyhtymä		

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvainen	Esiintymistiheys tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Väsymys Ärtyneisyys	Paleleminen Kävelyhäiriö Huonovointisuus Sydämeen liittymätön rintakipu Kuume		
Tutkimukset		Veren kreatiiniinipitoisuuden suureneminen C-reaktiivisen proteiinipitoisuuden suureneminen Painon lasku Painon nousu	ALAT-arvojen suureneminen Tyreostaattiset vasta-aineet positiivisia ASAT-arvojen suureneminen Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden pieneneminen Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen Veren kolesterolipitoisuuden suureneminen Verensokeripitoisuuden suureneminen Veren insuliinipitoisuuden suureneminen Veren testosteronipitoisuuden pieneneminen Veren kilpirauhasta stimuloivan hormonin pitoisuuden suureneminen Veren triglyseridipitoisuuden suureneminen EKG:n PR-välin lyheneminen Hemoglobiinin määrän pieneneminen HDL-lipoproteiinipitoisuuden pieneneminen LDL-lipoproteiinipitoisuuden pieneneminen		

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Vammat, myrkytys ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot			Tahallinen yliannostus		

*Uneliaisuus kattaa seuraavat nuorilla havaitut haittavaikutukset: liikaunisuus, liiallinen unen tarve, sedaatio ja uneliaisuus

**Parkinsonismi kattaa seuraavat nuorilla havaitut haittavaikutukset: hammasratisilmiö, ekstrapyramidaalioireet, hypokinesia, parkinsonismi ja vapina

***Dystonia kattaa seuraavat nuorilla havaitut haittavaikutukset: dystonia, okulogyriininen kriisi ja kierokaula.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Lurasidonihoidon yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu kliinisesti vakavia ihoreaktioita ja muita yliherkkyysoireita, mm. muutamia Stevens–Johnsonin oireyhtymätapauksia.

Luokan kannalta kiinnostavia haittatapahtumia

Ekstrapyramidaalioireet (EPS): Lyhytkestoisissa kontrolloiduissa aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa raportoitujen ekstrapyramidaalioireisiin kuuluvia haittatapahtumia esiintyi (lukuun ottamatta akatisiaa ja rauhattomuutta) 13,5 % lurasidonilla hoidetuilla potilailla verrattuna 5,8 %:iin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Akatisian esiintymistiheys lurasidonilla hoidetuilla potilailla oli 12,9 % verrattuna 3,0 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lyhytkestoisessa nuoria koskevassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa raportoituja ekstrapyramidaalioireisiin kuuluvia haittatapahtumia esiintyi (lukuun ottamatta akatisiaa) 5,1 % lurasidonilla hoidetuilla potilailla verrattuna 1,8 %:iin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Akatisian esiintymistiheys lurasidonilla hoidetuilla potilailla oli 8,9 % verrattuna 1,8 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Dystonia: Dystonian oireita, pitkittynyttä epänormaalia lihasten supistelua, saattaa ilmetä sille alttiilla potilailla hoidon ensimmäisinä päivinä. Dystonisia oireita ovat mm. niskalihasten kouristukset, jotka joskus etenevät puristavaksi tunteeksi kurkussa, nielemisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja kielen ulostyöntyminen. Vaikka näitä oireita voi esiintyä myös pieniä annoksia käytettäessä, niitä ilmenee useammin ja vakavampina, voimakkaampina ja suuremmilla annoksilla ensimmäisen sukupolven psykoosilääkkeitä käytettäessä. Akuutin dystonian riskin suurenemista havaitaan miehillä ja nuoremmassa ikäryhmässä.

Laskimotukokset: Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoveritulppia ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalla www-sivustolla: www.fimea.fi.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoito

Lurasidonille ei ole spesifistä vastalääkettä, joten asianmukaiset elintoimintoja tukevat toimet on aloitettava ja lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa pitää jatkaa, kunnes potilas toipuu. Sydämen ja verenkierron toiminnan seuraaminen, kuten jatkuva EKG-seuranta, aloitetaan välittömästi mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Jos rytmihäiriölääkitystä annetaan, disopyramidin, prokaiiniamidin ja kinidiinin käyttöön liittyy teoreettinen QT-aikaa pidentävän vaikutuksen riski, kun lääkitystä annetaan potilaille, joilla on akuutti lurasidonin yliannostus. Samoin bretyliumin

alfasalpaavat ominaisuudet saattavat voimistaa lurasidonin aiheuttamaa alfasalpausta, jolloin voi aiheutua ongelmallista hypotensiota.

Verenpaineen alenemista ja verenkierron romahtamista on hoidettava asianmukaisin toimenpitein. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita beeta-agonistisesti vaikuttavia sympatomimeettejä ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota lurasidonin aiheuttamassa alfasalpauksessa. Jos potilaalla on vaikeita ekstrapyramidaalioireita, hänelle pitää antaa antikolinergisia lääkevalmisteita.

Vatsahuuhtelua (intubaation jälkeen, jos potilas on tajuton) ja lääkehiilen antamista yhdessä laksatiivin kanssa pitää harkita.

Voimakas tajunnan tason aleneminen, kouristuskohotukset tai pään ja niskan dystoninen reaktio yliannostuksen jälkeen saattaa aiheuttaa aspiraatoriskin oksentelun yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, psykoosilääkkeet.
ATC-koodi: N05AE05

Vaikutusmekanismi

Lurasidoni on selektiivinen dopamiinin ja monoamiinin vaikutusten salpaaja. Lurasidoni sitoutuu voimakkaasti dopaminergisiin D2- ja serotonergisiin 5-HT_{2A}- ja 5-HT₇-reseptoreihin. Sitoutumisaffiniteetti D2-reseptoreihin on 0,994 nM, 5-HT_{2A}-reseptoreihin 0,47 nM ja 5-HT₇-reseptoreihin 0,495 nM. Se salpaa myös α_2 -adrenergisiä reseptoreita (sitoutumisaffiniteetti 10,8 nM) ja α_1 -adrenergisiä reseptoreita (sitoutumisaffiniteetti 40,7 nM). Lurasidoni on myös 5HT_{1A}-reseptorin (sitoutumisaffiniteetti 6,38 nM) osittainen agonisti. Lurasidoni ei sitoudu histaminergisiin tai muskariinireseptoreihin.

Lurasidonin vähemmän merkittävän aktiivisen metaboliitin (ID-14283) vaikutusmekanismi on samanlainen kuin lurasidonin.

Terveille koehenkilöille annetut 9–74 mg:n lurasidoniannokset saivat aikaan positroniemissiotomografialla havaitun annoksesta riippuvaisen vähenemän 11C-raklopridin (D2/D3-reseptorin ligandi) sitoutumisessa caudatumiin, putameniin ja striatumin alaosaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tärkeimmissä kliinisissä tehotutkimuksissa lurasidonia käytettiin 37–148 mg:n annoksina.

Kliininen teho

Lurasidonin teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin viidessä 6-viikkoisessa lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistuneet potilaat täyttivät skitsofrenian kriteerit yhdysvaltalaisen mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöiden diagnoosijärjestelmän DSM:n (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. painos, DSM-IV) mukaan. Lurasidoniannokset vaihtelivat viidessä tutkimuksessa välillä 37–148 mg kerran vuorokaudessa. Lyhyissä tutkimuksissa ensisijainen tehon päätetapahtuma määriteltiin keskimääräiseksi muutokseksi lähtötilanteesta viikolle 6 positiivisten ja negatiivisten oireiden asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) kokonaispisteissä. Tämä validoitu moniosioinen kartoitus koostuu viidestä tekijästä, joilla arvioidaan positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatusten pirstaleisuutta, hallitsematonta vihamielisyyttä/jännittyneisyyttä ja ahdistusta/masennusta. Lurasidonin teho oli parempi kuin lumelääkkeen faasin 3 tutkimuksissa (ks. Taulukko 2). Lurasidonin ero lumelääkkeeseen verrattuna oli merkittävä jo 4. päivänä. Lisäksi lurasidoni oli tehokkaampi kuin lumelääke ennalta

määritetyssä toissijaisessa päätetapahtumassa Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) -asteikolla. Teho vahvistettiin myös toissijaisessa analyysissä, jossa tarkasteltiin hoitovastetta (määritely ≥ 30 %:n vähenemänä lähtötilanteesta PANSS-kokonaispistemäärässä).

Taulukko 3:

Skitsofreniatutkimukset aikuisilla: Positiivinen ja negatiivinen skitsofrenianoireyhtymäasteikko (PANSS) kokonaispistemäärä – muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 –Tutkimusten D1050229, D1050231 ja D1050233 MMRM: Intent-to-treat-analyysi

Tutkimus	Lumelääke	Lurasidoniannos (b)				Vaikuttavaa ainetta sisältävä verrokki (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Tutkimus D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna						
Arvio (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-arvo	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Tutkimus D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna						
Arvio (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-arvo	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Tutkimus D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna						
Arvio (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-arvo	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olantsapiini 15 mg tutkimuksessa D1050231, pitkävaikutteinen ketiapiini (XR) 600 mg tutkimuksessa D1050233
N on koehenkilöiden määrä malliarviota kohden.

(b) Lurasidonin monivertailukorjatut p-arvot lumelääkkeeseen verrattuna. Olantsapiinin ja pitkävaikutteisen ketiapiinin p-arvoja lumelääkkeeseen verrattuna ei monivertailukorjattu.

Lyhytkestoissa tutkimuksissa ei havaittu johdonmukaista annosvastesuhdetta.

Lurasidonin teho pitkäkestoisessa ylläpito- ja hoitohoidossa (37–148 mg kerran vuorokaudessa) osoitettiin 12-kuukautisessa yhdenvertaisuustutkimuksessa, jossa sitä verrattiin pitkävaikutteiseen ketiapiiniin (200–800 mg kerran vuorokaudessa). Lurasidoni oli vertailukelpoinen pitkävaikutteisen ketiapiinin kanssa, kun mitattiin skitsofrenian uusiutumiseen kulunutta aikaa. Lurasidoni aiheutti vähäistä painonnousua ja painoindeksiin suurenemista lähtötilanteesta 12. kuukauteen (keskiarvo (SD): 0,73 (3,36) kg ja 0,28 (1,17) kg/m²) verrattuna pitkävaikutteiseen ketiapiiniin (1,23 (4,56) kg ja 0,45 (1,63) kg/m²). Kaiken kaikkiaan lurasidonilla oli häviävän pieni vaikutus painoon ja muihin metabolisiin muuttujiin, kuten kokonaiskolesteroli-, triglyseridi- ja verensokeriarvoihin.

Pitkäkestoisessa turvallisuustutkimuksessa kliinisesti vakaassa vaiheessa olevia potilaita hoidettiin 37–111 mg:n lurasidoniannoksilla tai 2–6 mg:n risperidoniannoksilla. Tutkimuksessa relapsin 12 kuukauden aikana saaneiden osuus oli 20 % lurasidonia ja 16 % risperidonia saaneilla potilailla. Tämä ero oli lähellä tilastollista merkitsevyyttä mutta ei saavuttanut sitä.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa, jolla pyrittiin arvioimaan tehon säilymistä, lurasidoni piti oireet hallinnassa ja viivytti skitsofrenian uusiutumista tehokkaammin kuin lumelääke. Kun potilaiden akuutti vaihe oli hoidettu ja tilanne stabiloitu vähintään 12 viikon lurasidonihoidolla, heidät satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti joko jatkamaan lurasidonihoitoa tai saamaan lumelääkettä siihen asti, että skitsofreniaoireet uusiutuivat. Ensisijaisessa analyysissä, jossa tarkasteltiin aikaa, joka kului skitsofreniaoireiden uusiutumiseen, potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ilman että heidän oireensa uusiutuivat, jätettiin pois analyysistä keskeytyshetkellä. Havaittiin, että lurasidonia saaneilla potilailla kului merkitsevästi pidempi aika uusiutumiseen kuin lumelääkettä saaneilla ($p = 0,039$). Kaplan-Meier-menetelmällä arviot siitä, kuinka todennäköistä oireiden uusiutuminen on viikolla 28, olivat 42,2 % lurasidoniryhmässä ja 51,2 % lumeryhmässä. Mistä tahansa syystä tapahtuvan tutkimuksen keskeyttämisen todennäköisyys viikolla 28 oli 58,2 % lurasidoniryhmässä ja 69,9 % lumeryhmässä ($p = 0,072$).

Pediatriset potilaat

Skitsofrenia

Latuda-valmisteen teho osoitettiin 6 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli nuoria potilaita (13–17-vuotiaita), jotka täyttivät skitsofrenian kriteerit DSM-IV-TR:n mukaan ($N = 326$). Potilaat satunnaistettiin saamaan kiinteämääräisesti annosteltua Latuda-valmistetta 37 tai 74 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

PANSS-asteikkoa käytettiin psykiatristen merkkien ja oireiden tutkimisen ensisijaisena pisteytysvälineenä. Keskeisenä toissijaisena välineenä käytettiin CGI-S-asteikkoa.

Latuda-valmiste ylitti lumelääkkeen tehon PANSS- ja CGI-S-pisteiden vähentämisessä molempien annosteluryhmien kohdalla viikolla 6. 74 mg:n päiväannos ei keskimäärin tuottanut lisähyötyä verrattuna 37 mg:n päiväannokseen.

Ensisijaisen tehon tulokset on ilmoitettu taulukossa 4.

Taulukko 4 Ensisijaisen tehon tulokset (PANSS-kokonaispisteet) - Muutos lähtötilanteesta viikolle 6 –Nuorten skitsofreniatutkimuksen D1050301 MMRM-menetelmällä saadut tulokset: hoitoaikeen mukainen (Intent-to-treat) analyysijoukko

Tutkittava tilastosuure	Lumelääke	Lurasidoniannos (a)	
		37 mg	74 mg
Tutkimus D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna			
Arvio (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-arvo	--	0,0006	0,0008

N on koehenkilöiden määrä malliarviota kohden.

(a) Lurasidonin p[1]arvot lumelääkkeeseen verrattuna on monivertailukorjattu.

CGI-S-pisteiden parantuneet tulokset viikolla 6 erosivat huomattavasti lumelääkkeestä lurasidonia sekä 74 mg/pvä ($-0,42 \pm 0,130$, korjattu $p = 0,0015$) että 37 mg/pvä ($-0,47 \pm 0,130$, korjattu $p = 0,0008$) saaneilla hoitoryhmillä.

104 viikkoa kestävä jatkotutkimus (tutkimus D1050302) suunniteltiin joustavasti annostellun lurasidonin (18,5, 37, 55,5 tai 74 mg/päivä) turvallisuuden, sietokyvyn ja tehokkuuden arvioimiseksi pediatrisilla tutkittavilla, jotka olivat saattaneet loppuun 6 viikon hoitojakson kolmessa edellisessä eri hoitoaiheita koskevassa tutkimuksessa. Seuraavassa esitellään vain niiden 271 tutkittavan tulokset,

jotka jatkoivat tutkimuksesta D1050301. Näistä 186 tutkittavaa (68,6 %) sai 52 viikon ajan ja 156 tutkittavaa (57,6 %) 104 viikon ajan joustavasti annosteltua lurasidonia 18,5–74 mg/päivä.

Potilaiden, jotka olivat osallistuneet tutkimukseen D1050301 ennen tätä tutkimusta, keskiarvo (95 %:n luottamusväli) PANSS-kokonaispistemäärässä kaksoissokkolähtötilanteesta viikolla 28 LOCF-menetelmällä oli -26,5 (-28,5; -24,5), viikolla 52 LOCF-menetelmällä -28,2 (-30,2; -26,2) ja viikolla 104 LOCF-menetelmällä / avoimen tutkimuksen jälkeisessä päätetapahtumassa -29,5 (-31,8; -27,3). Keskiarvomuuutos (95 %:n luottamusväli) avoimen tutkimuksen lähtötilanteesta oli viikolla 28 LOCF-menetelmällä -9,2 (-11,1; -7,2), viikolla 52 LOCF-menetelmällä -10,8 (-13,0; -8,7) ja viikolla 104 LOCF-menetelmällä / avoimen tutkimuksen jälkeisessä päätetapahtumassa -12,2 (-14,5; -9,8).

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriön masennusjakso

Lurasidonin lyhyen aikavälin tehoa tutkittiin 6 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa oli lapsipotilaita ja nuoria potilaita (10–17-vuotiaita), jotka täyttivät tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavan masennusjakson kriteerit DSM-V:n (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. painos) mukaan tiheäjaksoisena (rapid cycling) tai ei tiheäjaksoisena esiintyvänä, mutta ilman psykoottisia piirteitä (N = 350). Potilaat satunnaistettiin saamaan joustavasti annosteltua lurasidonia 18–74 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

Ensisijaiseksi tehoa mittaavaksi päätetapahtumaksi määriteltiin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 6 lasten masennusasteikon (Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R) kokonaispistemäärässä. Keskeisenä toissijaisena päätetapahtumana oli Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) -asteikon masennuspistemäärä (Depression Score). Näissä päätetapahtumissa tutkitussa kokonaispopulaatiossa havaittiin tilastollisesti merkitsevät erot lurasidonin eduksi lumelääkkeeseen nähden. Ne alkoivat viikolla 2 ja jatkuivat jokaisella tutkimuskäynnillä tutkimuksen päättymiseen saakka. Ensisijaiset ja toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat eivät kuitenkaan täytyneet nuoremmilla potilailla (alle 15-vuotiailla). Vakioitu muutoksen pienimpien neliösummien (LS)-keskiarvojen ero (95 %:n luottamusväli) hoitojen välillä lähtötilanteesta viikolle 6 LOCF-menetelmällä CDRS-R-asteikon kokonaispistemäärässä oli lurasidoniryhmässä -1,8 (-5,6; 2,0) 10–14-vuotiailla ja -8,6 (-12,4; -4,8) 15–17-vuotiailla potilailla (Taulukko 5).

Lurasidonin turvallisuusprofiili tässä lyhytkestoisessa tutkimuksessa mukana olleilla lapsilla vastaa yleisesti ottaen turvallisuusprofiilia, joka on havaittu hoidettaessa hyväksyttyä käyttöaihetta aikuisilla. Yleisimmin esiintyneiden haittavaikutusten esiintymistiheyksissä on kuitenkin havaittu eroja pediatriassa potilailla pahoinvoinnin (hyvin yleinen), ripulin (yleinen) ja ruokahalun heikkenemisen (yleinen) osalta aikuisiin verrattuna (aikuisten esiintymistiheydet yleinen, tuntematon ja melko harvinainen).

Taulukko 5 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoa koskeva pediatriinen tutkimus: Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) -asteikon kokonaispistemäärä ja Clinical Global Impression-Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) -asteikon masennuspistemäärä – Muutos lähtötilanteesta viikolle 6 – tutkimuksen D1050326 MMRM-menetelmällä saadut tulokset: (hoitoaikeen mukainen (Intent-to-Treat) analyysijoukko

Parametrit	Tutkittava tilastosuure	Lumelääke	Lurasidonin annos 18,5–74 mg (a) (b)
Ensisijainen päätetapahtuma: CDRS-R-kokonaispistemäärä	Lähtötilanteen keskiarvo (SD) LS-keskiarvon muutos (SE) Hoitoero lumelääkkeeseen nähden,	N = 170	N = 173
		58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
		-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)

Parametrit	Tutkittava tilastosuure	Lumelääke	Lurasidonin annos 18,5–74 mg (a) (b)
	arvio (SE; 95 %:n luottamusväli)	--	-5,7 (1,39; -8,4 – -3,0)
	p-arvo	--	< 0,0001
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma: CGI-BP-S-masennuspistemäärä		N = 170	N = 173
	Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	4,5	4,6
	LS-keskiarvon muutos (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Hoitotulo lumelääkkeeseen nähden,		
	arvio (SE; 95 %:n luottamusväli)	--	-0,44 (0,112; -0,66 – -0,22)
	p-arvo	--	< 0,0001

N on tutkittavien lukumäärä.

(a) Lurasidonin ja lumelääkkeen vertailun p-arvot korjattiin monivertailuja varten.

(b) Lurasidonin annokset 18,5, 37, 55,5 ja 74 mg vastaavat lurasidonihydrokloridin 20, 40, 60 ja 80 mg:n määriä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lurasidoni saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa noin 1-3 tunnissa.

Ruoan vaikutusta tarkastelleessa tutkimuksessa lurasidonin C_{max} -arvo suureni noin 2-3-kertaiseksi ja AUC-arvo noin 1,5–2-kertaiseksi, kun lääke otettiin ruoan kanssa verrattuna paasto-olosuhteissa havaittuihin arvoihin.

Jakautuminen

37 mg:n lurasidoniannoksen jälkeen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus oli arviolta 6 000 l. Lurasidoni sitoutuu voimakkaasti (~ 99 %) seerumin proteiineihin.

Biotransformaatio

Lurasidoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Pääasialliset biotransformaatioreitit ovat oksidatiivinen N-dealkylaatio, norbornaanirenkaan hydroksylaatio ja S-oksidaatio.

Lurasidoni metaboloituu kahdeksi aktiiviseksi metaboliitiksi (ID-14283 ja ID-14326) ja kahdeksi ei-aktiiviseksi metaboliitiksi (ID-20219 ja ID-20220). Lurasidoni vastaa noin 11,4 %:a seerumin radioaktiivisuudesta ja sen metaboliitti ID-14283 noin 4,1 %:a, ID-14326 noin 0,4 %:a, ID-20219 noin 24 %:a ja ID-20220 noin 11 %:a.

CYP3A4 on entsyymi, joka pääasiallisesti vastaa aktiivisen metaboliitin ID-14283:n metaboliasta. Lurasidoni ja sen aktiivinen metaboliitti ID-14283 osallistuvat molemmat farmakodynaamisen vaikutuksen syntymiseen dopaminergisissä ja serotonergisissä reseptoreissa.

In vitro -tutkimusten perusteella lurasidoni ei ole CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eikä CYP2E1-entsyymien substraatti.

Lurasidoni ei estänyt *in vitro* sytokromi P450:n (CYP) entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 suoraan tai heikosti (suoraan tai aikasidonnaisesti) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$). Näiden tietojen perusteella lurasidonin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-,

CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP2E1-entsyymien substraatteja. Katso kohdasta 4.5 lisätietoja sellaisten lääkevalmisteiden annostuksesta, jotka ovat CYP3A4-ensyymien substraatteja ja joilla on kapea terapeuttilinen alue.

Lurasidoni on effluksi-kuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatti *in vitro*. Kuljettajaproteiinit OATP1B1 tai OATP1B3 eivät vaikuta lurasidonin soluunottoon.

Lurasidoni on P-gp:n, BCRP:n ja OCT1:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5). Lurasidonin ei odoteta estävän OATP1B1-, OATP1B3-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1-, MATE2K- tai BSEP-kuljettajaproteiineja kliinisesti merkittävästi *in vitro* -tietojen perusteella.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika lurasidonin annon jälkeen on 20–40 tuntia. Suun kautta otetusta, radioaktiivisesti merkitystä annoksesta noin 67 % erittyi ulosteeseen ja 19 % virtsaan. Virtsa sisälsi useita metaboliitteja. Kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta oli minimaalista.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lurasidonin farmakokinetiikka on lineaarista, kun käytetään 18,5–148 mg:n kokonaisvuorokausiannosta. Lurasidonin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa lurasidonin käytön aloituksesta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät henkilöt

≥ 65-vuotiaista, terveistä koehenkilöistä on saatu vain vähän tietoa. Kerättyjen tietojen perusteella altistus oli samanlainen kuin < 65-vuotiailla koehenkilöillä. Altistuksen voidaan kuitenkin odottaa olevan suurempaa iäkkäillä potilailla, jos heillä on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Lurasidonin pitoisuudet seerumissa suurenevat henkilöillä, joilla on Child–Pugh-luokan A, B tai C maksan vajaatoiminta. Heillä altistus suurenee 1,5-, 1,7- ja 3-kertaisiksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Lurasidonin pitoisuudet seerumissa suurenevat koehenkilöillä, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Heillä altistus suurenee 1,5-, 1,9- ja 2,0-kertaisiksi. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Lurasidonin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä populaatiofarmakokineettisessa analyysissä skitsofreniapotilailla.

Etninen alkuperä:

Lurasidonin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja populaatiofarmakokineettisessa analyysissä skitsofreniapotilailla. Todettiin, että aasialaisilla koehenkilöillä oli 1,5-kertaisesti suurempi altistus lurasidonille verrattuna valkoisiin.

Tupakointi

Lurasidoni ei ole CYP1A2:n substraatti *in vitro* -tutkimusten perusteella, jossa käytettiin ihmisen maksaentsyymejä; tupakoinnilla ei pitäisi olla sen vuoksi vaikutusta lurasidonin farmakokinetikkaan.

Pediatriset potilaat

Lurasidonin farmakokinetiikkaa pediatriassa potilailla arvioitiin 47 lapsella (ikä 6–12 vuotta) ja 234 nuorella (ikä 13–17 vuotta). Lurasidonia annettiin lurasidonihydrokloridimuodossa enimmillään 42 vuorokauden ajan, ja vuorokausiannos oli joko 20, 40, 80 tai 120 mg (6–17-vuotiaat) tai 160 mg

(10–17-vuotiaat). Saavutetun seerumin lurasidonialtistuksen ja iän tai painon välillä ei ollut selvää korrelaatiota. Lurasidonin farmakokinetiikka 6–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla oli yleisesti ottaen samanlaista kuin farmakokinetiikka aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tärkeimmät havainnot lurasidonin toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa olivat keskushermostovälitteiset endokriiniset muutokset, jotka johtuivat seerumin prolaktiinipitoisuuden suurenemisesta rotilla, koirilla ja apinoilla. Suuriin seerumin prolaktiinipitoisuuksiin pitkäkestoissa toistuvien annosten tutkimuksissa naarasrotilla liittyi luihin, lisämunuaisiin ja lisääntymiskudoksiin kohdistuvia vaikutuksia. Koirilla tehdyssä pitkäaikaisessa toistuvien annosten tutkimuksessa suuriin seerumin prolaktiinipitoisuuksiin liittyi urosten ja naaraiden lisääntymiskudoksiin kohdistuvia muutoksia.

Lurasidonilla ei ollut vaikutusta urosrottien lisääntymiseen, kun käytettiin suun kautta otettavia 150 mg:n lurasidonihydrokloridin vuorokausiannoksia eikä naarasrottien lisääntymiseen, kun käytetty annos oli 0,1 mg/kg lurasidonihydrokloridia vuorokaudessa suun kautta, eikä alkion varhaiskehitykseen, kun käytetty vuorokausiannos oli 15 mg/kg suun kautta.

Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa kiimakierto piteni ja parittelu viivästyi, kun käytettiin vuorokausiannosta $\geq 1,5$ mg/kg lurasidonihydrokloridia, kun taas parittelu- ja hedelmällisyysindeksit sekä keltarauhasen, implantaatioiden ja elävien sikiöiden määrät vähenivät käytettäessä vuorokausiannosta 150 mg/kg lurasidonihydrokloridia. Nämä vaikutukset johtuivat lurasidonihoitoon aiheuttamasta hyperprolaktinemiasta, ja ne vaikuttivat sekä kiimakiertoon ja parittelukäyttäytymiseen että naarasrottien keltarauhasen säilymiseen. Näiden vaikutusten seurauksena implantaatiot ja elävien sikiöiden määrä vähenivät. Näillä prolaktiiniin liittyvillä vaikutuksilla ei katsota olevan merkitystä ihmisen lisääntymiseen.

Kerta-annos (10 mg/kg) lurasidonihydrokloridia tiineille rotilla johti sikiön altistumiseen. Tiineillä rotilla tehdyssä annoksen määritystutkimuksessa 150 mg/kg lurasidonihydrokloridia vuorokaudessa hidasti sikiön kasvua, mutta teratogeenisuutta ei havaittu. Lurasidoni ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, kun altistus oli sama tai vähäisempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (148 mg lurasidonia).

Lopullisessa nuorilla rotilla toteutetussa toksisuustutkimuksessa ei havaittu, että nuorilla eläimillä olisi voimistunutta herkkyyttä lurasidoniin liittyville kehonpainoa, ruuankulutusta tai kliinisiä huomioita koskeville vaikutuksille. Rotissa havaittiin kuitenkin vaikutuksia, joita ilmenee aikuisilla rotilla (kasvun ja kehityksen hidastumista sekä hyperprolaktinemiaa). Hoidon jälkeisellä jaksolla annostuksella ≥ 3 mg/kg/pvä havaittua hyperaktiivisuutta on raportoitu myös muiden D2-reseptorien vastavaikuttajalääkkeiden kohdalla. Aiemmin ≥ 30 mg/kg/pvä -annostuksella hoidettujen nuorten rottien poikasilla havaittiin hieman alemmaa syntymäpainoa sekä kehonpainoa sekä pienempää painonnousua syntymän jälkeisellä jaksolla. Korkeimmalla havaittavia haittavaikutuksia aiheuttamattomalla tasolla 3 mg/kg/pvä lurasidonin ja useimpien metaboliittien pitoisuudet olivat alhaisempia kuin pitoisuudet, joita saatiin käyttämällä suositeltua kliinistä annostusta nuorilla (≥ 13 -vuotiaat).

Lurasidonia erittyi rottien maitoon imetyksen aikana.

Lurasidoni ei ollut genotoksinen testeissä. Rintarauhasen ja/tai aivolisäkkeen kasvaimia havaittiin hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, ja ne johtuvat todennäköisesti veren prolaktiinipitoisuuden suurenemisesta. Nämä havainnot ovat yleisiä jyrtsijöillä, joita on hoidettu psykoosilääkkeillä, jotka salpaavat dopamiini D2:ta ja joita pidetään jyrtsijä-spesifisinä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Latuda 18,5 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Ydin

Mannitoli (E 421)
Tärkkelys, esigelatinoitu
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi 2910 (E 464)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910 (E 464)
Titaanioksidi (E 171)
Makrogoli 8000
Karnaubavaha (E 903)

Latuda 37 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Ydin

Mannitoli (E 421)
Tärkkelys, esigelatinoitu
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi 2910 (E 464)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910 (E 464)
Titaanioksidi (E 171)
Makrogoli 8000
Karnaubavaha (E 903)

Latuda 74 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Ydin

Mannitoli (E 421)
Tärkkelys, esigelatinoitu
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi 2910 (E 464)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910 (E 464)
Titaanioksidi (E 171)
Makrogoli 8000
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Indigotiini (E 132)
Karnaubavaha (E 903)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkaukset sisältävät 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 tai 98 x 1 tablettia alumiini/alumiiniläpipainopakkauksessa (kerta-annospakkaukset).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

Latuda 37 mg, kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg, kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/14/913/015-021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 maaliskuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60131
Ancona (AN),
Italia

Skyepharma Production SAS,
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 Rue Du Montmurier,
St Quentin Fallavier,
38070, France

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan (MAH) on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Latuda 18,5 mg, kalvopäällysteinen tabletti
lurasidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 18,6 mg:aa lurasidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rome – Italia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Latuda 18.5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latuda 18,5 mg -tabletti
lurasidoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Angelini Pharma S.p.A

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Latuda 37 mg, kalvopäällysteinen tabletti
lurasidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 37,2 mg:aa lurasidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/913/008 14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/913/009 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/913/010 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/913/011 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/913/012 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/913/013 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/913/914 98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Latuda 37 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latuda 37 mg -tabletti
lurasidoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Angelini Pharma S.p.A

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Latuda 74 mg, kalvopäällysteinen tabletti
lurasidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 74,5 mg:aa lurasidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Latuda 74 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latuda 74 mg -tabletti
lurasidoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Angelini Pharma S.p.A

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Latuda 18,5 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Latuda 37 mg, kalvopäällysteinen tabletti

Latuda 74 mg, kalvopäällysteinen tabletti

lurasidoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Latuda on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Latuda-valmistetta
3. Miten Latuda-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Latuda-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Latuda on ja mihin sitä käytetään

Latuda-valmisteen vaikuttava aine on lurasidoni, ja se kuuluu psykoosilääkkeiden lääkeryhmään. Sitä käytetään aikuisten (vähintään 18-vuotiaiden) ja 13–17-vuotiaiden nuorten skitsofrenian oireiden hoitoon. Lurasidoni vaikuttaa salpaamalla aivoissa reseptoreita, joihin dopamiini ja serotoniini kiinnittyvät. Dopamiini ja serotoniini ovat hermovälittäjäaineita (aineita, joiden vaikutuksesta hermosolut kommunikoivat keskenään), jotka ovat osallisina skitsofrenian oireisiin. Salpaamalla näitä reseptoreita lurasidoni normalisoi aivojen toimintaa, jolloin skitsofrenian oireet vähenevät.

Skitsofrenia on sairaus, jonka oireita ovat sellaisten asioiden kuuleminen, näkeminen tai aistiminen, joita ei ole olemassa, harhaluulot, poikkeuksellinen epäluuloisuus, eristäytyminen, epäjohtonmukainen puhe ja käyttäytyminen sekä tunne-elämän latteus. Skitsofreniaa sairastavat saattavat olla masentuneita, ahdistuneita, syyllisyydentuntoisia tai hermostuneita. Tätä lääkettä käytetään skitsofrenian oireiden lievittämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Latuda-valmistetta

Älä käytä Latudaa,

- jos olet allerginen lurasidonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät lääkkeitä, joilla saattaa olla vaikutusta veren lurasidonipitoisuuteen, kuten:
 - sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia (paitsi shampoona), posakonatsolia tai vorikonatsolia
 - infektiolääkkeitä, kuten klaritromysiinia tai telitromysiinia (antibiootteja)
 - HIV-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten kobisistaattia, indinaviiria, nelfinaviiria, ritonaviiria ja sakinaviiria
 - kroonisen maksatulehduksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten bosepreviiria tai telapreviiria
 - masennuslääke nefatsodonia
 - tuberkuloosilääke rifampisiinia
 - epilepsialääkkeitä, kuten karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia

- masennuksen hoitoon käytettävää rohdosvalmistetta, mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*).

Varoitukset ja varotoimet

Voi kestää useita päiviä tai jopa viikkoja, ennen kuin tällä lääkkeellä saavutetaan täysi vaikutus. Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Latudan käyttöä tai hoidon aikana, erityisesti, jos sinulla on

- itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä
- Parkinsonin tauti tai dementia
- joskus diagnosoitu sairaus, jonka oireita ovat korkea kuume ja lihasten jäykkyys (kutsutaan myös pahanlaatuisiksi neuroleptioireyhtymäksi) tai jos sinulla on joskus ollut jäykkyyttä, vapinaa tai liikkumisongelmia (ekstrapyramidaalioireita) tai kielen tai kasvojen epänormaaleja liikkeitä (tardiivi dyskinesia). Ota huomioon, että nämä oireet voivat johtua tästä lääkkeestä
- sydänsairaus tai sydänsairauden hoitoon käytettävä lääkitys, joka altistaa sinut verenpaineen alenemiselle, tai lähisuvussasi on rytmihäiriöitä (mukaan lukien QT-ajan pidentyminen)
- aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai epilepsiaa
- aiemmin ollut veritulppia, tai jos jollakin suvustasi on ollut veritulppia, sillä skitsofrenialääkkeiden käytön yhteydessä voi tulla veritulppia
- rintojen kasvua ja olet mies (gynekomastia), maitomaista vuotoa nänneistä (galaktorrea), puuttuvat kuukautiset (amenorrea) tai erektiohäiriö
- diabetes tai alttiut sille
- munuaisten vajaatoimintaa
- maksan vajaatoimintaa
- painonnousua
- verenpaineen laskua seisomaan noustessa, mikä voi aiheuttaa pyörtymistä
- opioidiriippuvuutta (hoidetaan buprenorfiinilla), kovia kipuja (hoidetaan opioideilla), masennusta tai muita masennuslääkkeillä hoidettavia sairauksia. Näiden lääkkeiden käyttö Latuda-valmisteeseen kanssa voi aiheuttaa serotoniinioreyhtymän, mikä voi olla hengenvaarallista (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Latuda”).

Jos sinulla on joku näistä sairauksista, keskustele lääkärin kanssa, sillä hän voi haluta muuttaa annostasi, seurata tilaasi tarkemmin tai lopettaa Latuda-hoidon.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 13-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Latuda

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät:

- muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat aivoissa, sillä niiden vaikutukset voivat yhdessä Latuda-valmisteeseen vaikutuksen kanssa vaikuttaa haitallisesti aivoissasi
- verenpainetta alentavia lääkkeitä, sillä tämä lääke voi myös alentaa verenpainetta
- Parkinsonin taudin ja levottomien jalkojen oireyhtymän hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. levodopa), sillä tämä lääke voi heikentää niiden vaikutusta
- torajyväalkaloidijohdoksia sisältäviä lääkkeitä (käytetään migreenin hoitoon) sekä muita lääkkeitä, kuten terfenadiinia tai astemitsolia (käytetään heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon), sisapridia (käytetään ruoansulatusongelmien hoitoon), pimotsidia (käytetään psykiatristen sairauksien hoitoon), kinidiinia (käytetään sydänvaivojen hoitoon) tai bepridiilia (käytetään rintakipujen hoitoon)
- buprenorfiinia sisältäviä lääkkeitä (käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon), opioideja (käytetään kovien kipujen hoitoon) tai masennuslääkkeitä kuten moklobemidia, tranyylysyypromiinia, sitalopraamia, essitalopraamia, fluoksetiinia, fluvoksamiinia, paroksetiinia, sertraliinia, duloksetiinia, venlafaksiinia, amitriptyliinia, doksepiinia tai trimipramiinia. Näillä lääkkeillä saattaa olla yhteisvaikutuksia Latuda-valmisteeseen kanssa, ja ne saattavat aiheuttaa oireita,

mukaan lukien tahdosta riippumaton, rytmisen lihassupistelu esimerkiksi silmän liikkeitä hallitsevilla lihaksilla, agitaatio, aistiharhat, kooma, voimakas hikoilu, vapina, liialliset refleksit, lisääntynyt lihasjännitys, yli 38 °C:n kuume. Jos näitä oireita ilmenee, ota yhteyttä lääkäriin.

Kerro lääkärille, jos käytät joitakin näistä lääkkeistä, sillä lääkäri saattaa joutua muuttamaan niiden lääkkeiden annosta Latuda-hoidon aikana.

Seuraavat lääkkeet saattavat suurentaa veren lurasidonipitoisuutta:

- diltiatseemi (kohonneen verenpaineen hoitoon)
- erytromysiini (infektioiden hoitoon)
- flukonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon)
- verapamiili (kohonneen verenpaineen tai rintakipujen hoitoon).

Seuraavat lääkkeet saattavat pienentää veren lurasidonipitoisuutta:

- amprenaviiri, efavirensi, etravirine (HIV-infektion hoitoon)
- aprepitantti (pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon)
- armodafiniili, modafiniili (uneliaisuuden hoitoon)
- bosentaani (kohonneen verenpaineen tai sormien haavaumien hoitoon)
- nafsilliini (infektioiden hoitoon)
- prednisoni (tulehduksellisen sairauden hoitoon)
- rufinamidi (kouristuskouristusten hoitoon).

Kerro lääkärille, jos käytät joitakin näistä lääkkeistä, sillä lääkäri saattaa muuttaa Latuda-annostasi.

Latuda ruoan, juoman ja alkoholin kanssa

Alkoholin käyttöä pitää välttää tämän lääkkeen käytön aikana. Alkoholilla on negatiivinen lisävaikutus.

Älä juo greippimehua, kun käytät tätä lääkettä. Greippimehu voi vaikuttaa lääkkeen tehoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei siitä ole sovittu lääkärin kanssa.

Jos lääkäri päättää, että hoidosta raskauden aikana mahdollisesti saavutettava hyöty oikeuttaa syntymättömälle lapselle mahdollisesti aiheutuvan riskin, lääkäri seuraa lapsesi tilaa tarkkaan synnytyksen jälkeen. Näin toimitaan sen takia, että vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet lurasidonia raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, voi tulla seuraavia oireita:

- vapina, lihasten jäykkyys tai heikkous, uneliaisuus, levottomuus, hengitysvaikeudet tai syömisvaikeudet.

Jos vauvallasi esiintyy mitä tahansa näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Ei tiedetä, erittyykö lurasidoni äidinmaitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos imetät tai suunnittelet imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä voi esiintyä tämän lääkkeen käytön aikana (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset). Älä aja autoa tai polkupyörää tai käytä mitään työkaluja tai koneita ennen kuin tiedät, että tämä lääke ei aiheuta sinulle negatiivisia vaikutuksia.

Latuda sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia yhtä tablettia kohden, joten lääke on käytännössä natriumiton.

3. Miten Latuda-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri päättää annoksesta, joka riippuu siitä,

- kuinka hyvän hoitovasteen saat annokselle
- käytätkö muita lääkkeitä (ks. kohta 2, Muut lääkevalmisteet ja Latuda)
- onko sinulla maksa- tai munuaisvaivoja.

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat)

Suositeltu aloitusannos on 37 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta niin, että vuorokausiannos on 18,5–148 mg.

Enimmäisannosta 148 mg kerran vuorokaudessa ei saa ylittää.

Nuoret (13–17-vuotiaat)

Suositeltu aloitusannos on 37 mg lurasidonia kerran vuorokaudessa.

Lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta niin, että vuorokausiannos on 37–74 mg. Enimmäisannosta 74 mg kerran vuorokaudessa ei saa ylittää.

Miten Latuda-valmistetta käytetään

Niele tabletti/tabletit kokonaisuena veden kera, jotta tabletin kitkerä maku peittyy. Ota annos säännöllisesti joka päivä samaan aikaan, jotta lääkkeen otto on helpompi muistaa. Ota lääke aterian yhteydessä tai heti ruokailun jälkeen, jolloin lääke imeytyy paremmin elimistöön ja tehoa paremmin.

Jos otat enemmän Latuda-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut lääkettä enemmän kuin pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinulle saattaa tulla uneliaisuutta, väsymystä, pakkoliikkeitä, vaikeuksia seisoa ja kävellä, matalasta verenpaineesta johtuvaa huimausta ja poikkeavaa sydämen sykettä.

Jos unohdat ottaa Latuda-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota seuraava annos seuraavana päivänä. Jos unohdat ottaa kaksi tai useampia annoksia, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos lopetat Latuda-valmisteen käytön

Jos lopetat lääkkeen käytön, lääkkeen vaikutus lakkaa. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri niin määrää, sillä oireet voivat palata.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos huomaat mitä tahansa seuraavista oireista, **hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon:**

- Vaikea allerginen reaktio, kuten kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turvotus, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja joskus verenpaineen lasku. (yliherkkyys). Nämä reaktiot ovat yleisiä (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- vakava ihottuma, jonka yhteydessä iholle tai suun, silmien tai sukuelinten limakalvoille muodostuu rakkuloita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä). Tämän reaktion yleisyyttä ei tunneta
- kuume, hikoilu, lihasjäykkyys ja tajunnantilan heikkeneminen. Nämä voivat olla pahanlaatuisiksi neuroleptioireyhtymäksi kutsutun tilan oireita. Nämä reaktiot ovat harvinaisia (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- veritulppia, erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat mm. turvotus, kipu ja punoitus jaloissa), jotka saattavat kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin ja aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos havaitset näitä oireita, hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Myös seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä aikuisilla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- levottomuuden tunne ja kyvyttömyys istua paikallaan
- pahoinvointi
- unettomuus.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- parkinsonismi: tämä on lääketieteellinen termi, joka käsittää monia oireita, kuten lisääntyntä syljeneritystä, kuolaamista, nykäyksiä raajoja taivutettaessa, kehon liikkeiden hidastumista, vähenemistä tai heikentymistä, kasvojen ilmeettömyyttä, lihasjäykkyyttä, niskajäykkyyttä, lihaskireyttä; lyhyitä, laahustavia, hätäisiä askeleita ja tavallisten käden myötäliikkeiden puuttumista kävellessä; pitkäkestoista silmien räpyttelyä, kun potilasta kopautetaan otsaan (poikkeava refleksi)
- puheongelmat, epätavalliset lihasten liikkeet; oireyhtymä, jota kutsutaan ekstrapyramidaalioireiksi (EPS), joka tyypillisesti sisältää epätavallisia tahattomia lihasliikkeitä
- nopea sydämen syke
- kohonnut verenpaine
- huimaus
- lihaskouristukset ja -jäykkyys
- oksentelu
- ripuli
- selkäkipu
- ihottuma ja kutina
- ruuansulatusvaivat
- suun kuivuus tai voimakas syljeneritys
- vatsakipu
- uneliaisuus, väsymys, levottomuus ja ahdistuneisuus
- painonnousu
- veren kreatiiniinipitoisuuden (entsyymi lihaksissa) suureneminen
- verikokeissa havaittava kreatiniinipitoisuuden (munuaisten toiminnan osoitin) suureneminen.
- ruokahalun väheneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- puheen puuroutuminen
- painajaiset
- nielemisvaikeudet
- mahalaukun limakalvon ärsytys
- äkillinen ahdistuneisuus
- kouristukset
- rintakipu
- lihaskivut
- väliaikainen tajunnan menetys
- pyörrytys
- epänormaalit hermoimpulssit sydämessä
- hidas sydämen syke
- nivelkivut
- kävelyongelmat
- jäykkä ryhti
- veren prolaktiinipitoisuuden suureneminen, verensokeripitoisuuden suureneminen, joidenkin veren maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen

- seisomaan noustessa ilmenevä verenpaineen lasku, joka voi aiheuttaa pyörtymisen
- flunssa
- kuumat aallot
- näön hämärtyminen
- hikoilu
- virtsaamiskivut
- suun, kielen ja raajojen tahdosta riippumattomat liikkeet (tardiivi dyskinesia)
- veren natriumtason lasku, joka voi aiheuttaa väsymystä ja sekavaa oloa, lihasten nykimistä, kohtauksia ja kooman (hyponatremia)
- energian puute (letargia)
- suolikaasu (ilmavaivat)
- niskakipu
- erektio-ongelmat
- kivuliaat tai puuttuvat kuukautiset
- punasolujen (kuljettavat happea elimistössä) määrän väheneminen.

Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- rhabdomyolyyysi, joka on lihassyiden hajoamista, jolloin lihassyiden sisältö (myoglobiini) vapautuu verenkiertoon. Oireita ovat lihaskipu, pahoinvointi, sekavuus, epänormaali sydämensyke ja mahdollisesti tumma virtsa.
- eosinofiilien (valkosolutyypin) määrän suureneminen
- ihonalainen turvotus (angioedeema)
- tahallinen itsensä vahingoittaminen
- aivoverenkiertohäiriöt
- munuaisten vajaatoiminta
- valkosolujen (taistelevat infektioita vastaan) määrän väheneminen
- rintojen kipu, maidon erittyminen rinnoista
- äkkikuolema.

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- erään valkosolujen alaryhmän (neutrofiilit) määrän väheneminen
- unihäiriöt
- Vastasyntyneillä saattaa olla seuraavia oireita: levottomuus, lihasjänteiden lisääntyminen tai väheneminen, vapina, uneliaisuus, hengitys- tai imemisvaikeudet.
- epänormaali rintojen kasvu.

lääkeillä dementiaa sairastavilla on raportoitu vähäistä kuolleisuuden lisääntymistä, kun potilaat käyttävät skitsofrenialääkettä verrattuna niihin, jotka eivät käytä.

Nuorilla voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- levottomuuden tunne ja kyvyttömyys istua paikallaan
- päänsärky
- uneliaisuus
- pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- ruokahalun kasvu tai heikentyminen
- epänormaalit unet
- univaikeudet, jännitys, levottomuus, ahdistuneisuus ja ärtyneisyys
- fyysinen voimattomuus, väsymys
- masennus

- psykoottinen häiriö: tämä on lääketieteellinen termi, joka käsittää monia mielisairauksia, jotka aiheuttavat epänormaaleja ajatuksia ja havaintoja; psykoosia sairastavien henkilöiden todellisuudentaju katoaa
- skitsofrenian oireet
- tarkkaavaisuusvaikeudet
- pyöritys
- epänormaalit tahdosta riippumattomat liikkeet (dyskinesia)
- epänormaali lihasjänteys, mukaan lukien kierokaula ja tahdosta riippumaton katseen poikkeama ylöspäin
- Parkinsonismi: tämä on lääketieteellinen termi, joka käsittää monia oireita, kuten lisääntynyttä syljeneritystä, kuolaamista, nykäyksiä raajoja taivutettaessa, kehon liikkeiden hidastumista, vähenemistä tai heikentymistä, kasvojen ilmeettömyyttä, lihasjäykkyyttä, niskajäykkyyttä, lihaskireyttä; lyhyitä, laahustavia, hätäisiä askeleita ja tavallisten käden myötäliikkeiden puuttumista kävellessä; pitkäkestoista silmien räpyttelyä, kun potilasta kopautetaan otsaan (poikkeava refleksi)
- nopea sydämen syke
- ulostusvaikeudet (ummetus)
- suun kuivuus tai voimakas syljeneritys
- oksentelu
- hikoilu
- lihasjäykkyys
- erektio-ongelmat
- veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden (entsyymi lihaksissa) suureneminen
- verikokeissa havaittava kreatiniinipitoisuuden (munuaisten toiminnan osoitin) suureneminen
- painonnousu tai -lasku.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- yliherkkyys
- flunssa, kurkku- ja nenätulehdus
- kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen tulehtuminen
- aggressiivinen käyttäytyminen, impulsiivinen käyttäytyminen
- apatia
- sekavuustila
- masentunut mieliala
- normaalien psyykkisten toimintojen erottaminen toisistaan (dissosiaatio)
- kuulo- tai näköharhat
- murhanhimoiset ajatukset
- univaikeudet
- seksuaalisen halukkuuden voimistuminen tai heikentyminen
- energian puute
- mielentilan muutos
- pakkoajatukset
- äkillinen ja lamauttava ahdistuksen tunne (paniikkikohtaus)
- tarkoituksettomat pakkoliikkeet (psikomotorinen hyperaktiivisuus)
- tahdosta riippumaton tarve liikutella jalkoja (levottomien jalkojen oireyhtymä), tahdosta riippumattomat suun, kielen ja raajojen liikkeet (tardiivi dyskinesia)
- unihäiriöt
- tahalliset itsemurha-ajatukset
- epänormaalit ajatukset
- pyöritys
- makuaistin muutos
- muistin heikentyminen
- epänormaalit ihotuntemukset (parestesia)
- puristava tunne pään ympärillä (jännityspäänsärky), migreeni

- näön tarkentamisen vaikeudet, näön hämärtyminen
- kuulon herkistyminen
- sydämentykytys, muutokset sydämen sykkeen rytmissä
- seisomaan noustessa ilmenevä verenpaineen lasku, joka voi aiheuttaa pyörtymisen
- kohonnut verenpaine
- mahakipu tai -vaivat
- syljen erityksen väheneminen tai puuttuminen
- ripuli
- ruuansulatusvaivat
- huulten kuivuminen
- hammassärky
- osittainen tai täysi hiustenmenetys, epänormaali hiustenkasvu
- ihottuma, nokkosihottuma
- lihaskouristukset ja -jäykkyys, lihaskivut
- nivelkivut, jalka- ja käsikipu, leukakipu
- bilirubiinin esiintyminen virtsassa, proteiinin esiintyminen virtsassa, munuaisten toiminnan osoitin
- virtsaamiskivut tai -vaikeudet, tihentynyt virtsaamistarve, munuaishäiriö
- seksuaaliset häiriöt
- siemensyöksyvaikeudet
- epänormaali rintojen kasvu, kivuliaat rinnat, maidon erittyminen rinnoista
- kuukautiset puuttuvat tai ovat epäsäännölliset
- hallitsemattomien äänten ja liikkeiden tuottaminen (Touretten oireyhtymä)
- paleleminen
- kävelyvaikeudet
- huonovointisuus
- rintakipu
- kuume
- tahallinen yliannostus
- verikokeissa havaittavat vaikutukset kilpirauhasen toimintaan verikokeissa havaittava veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, HDL-lipoproteiinipitoisuuden pieneneminen, LDL-lipoproteiinipitoisuuden pieneneminen
- verikokeissa havaittava veren glukoosipitoisuuden (verensokerin) suureneminen, veren insuliinipitoisuuden suureneminen, tiettyjen maksan entsyymien pitoisuuden suureneminen (munuaisten toiminnan osoitin)
- verikokeissa havaittava veren testosteronipitoisuuden suureneminen tai pieneneminen, veren kilpirauhasta stimuloivan hormonin pitoisuuden suureneminen
- muutokset EKG:ssä
- hemoglobiinin määrän pieneneminen, verikokeissa havaittava (tulehduksia torjuvien) valkosolujen pitoisuuden pieneneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillä tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan seuraavalta www-sivustolta: www.fimea.fi. Raportoidaksesi haittavaikutuksista, voit auttaa saamaan lisää tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Latuda-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa.

Mitä Latuda sisältää

- Vaikuttava aine on lurasidoni.
Yksi 18,5 mg:n tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 18,6 mg:aa lurasidonia.
Yksi 37 mg:n tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 37,2 mg:aa lurasidonia.
Yksi 74 mg:n tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 74,5 mg:aa lurasidonia.
- Muut aineet ovat mannitoli, esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi 2910, magnesiumstearaatti (E 470b), titaanidioksidi (E171), makrogoli, keltainen rautaoksidi (E172) (74 mg:n tableteissa), indigotiini (E132) (74 mg:n tableteissa) ja karnaubavaha (E903).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Latuda 18,5 mg -tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia kalvopäällysteisiä, pyöreitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu 'LA'.
- Latuda 37 mg -tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia kalvopäällysteisiä, pyöreitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu 'LB'.
- Latuda 74 mg -tabletit ovat vaaleanvihreitä, kalvopäällysteisiä, soikeita tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu 'LD'.

Kalvopäällysteisiä Latuda-tabletteja on saatavana seuraavissa pakkauksissa: 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 tai 98 x 1 alumiini/alumiiniläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italia

Valmistaja

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60131
Ancona (AN), Italia

Skyepharma Production SAS,
Zone Industrielle Chesnes Ouest,
55 Rue Du Montmurier,
St Quentin Fallavier,
38070, France

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/ Belgique/ Belgien	Lithuania/ Lietuva
CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com

Bulgaria/ България Анжелини 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 ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ info@angelinipharma.gr	Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
Spain/ España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 05	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 farmacovigilancia@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 Pharma S.p.A. Tel: : +39 071 809 809	Suomi/ Finland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Cyprus/Κύπρος Angelini Pharma Hellas ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ 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	

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.