

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Latuda 18,5 mg, comprimés pelliculés
Latuda 37 mg, comprimés pelliculés
Latuda 74 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Latuda 18,5 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 18,6 mg de lurasidone.

Latuda 37 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 37,2 mg de lurasidone.

Latuda 74 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 74,5 mg de lurasidone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Latuda 18,5 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, de 6 mm, gravés « LA ».

Latuda 37 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, de 8 mm, gravés « LB ».

Latuda 74 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ovales, de couleur vert pâle, de 12 mm x 7 mm, gravés « LD ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Latuda est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population adulte

La dose initiale recommandée est de 37 mg de lurasidone une fois par jour. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Latuda est efficace à des doses comprises entre 37 mg et 148 mg une fois par jour. L'augmentation de la dose doit être décidée en fonction du jugement du médecin et de la réponse clinique observée. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 148 mg.

Les patients ayant été traités à des doses supérieures à 111 mg une fois par jour et ayant interrompu leur traitement pendant plus de 3 jours doivent le reprendre à la dose de 111 mg une fois par jour, celle-ci étant augmentée par titration jusqu'à la dose optimale. Pour toutes les autres doses, les patients peuvent reprendre leur traitement à leur dernière dose sans besoin de titration.

Population pédiatrique

La dose initiale recommandée est de 37 mg de lurasidone une fois par jour. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Latuda est efficace à des doses comprises entre 37 mg et 74 mg une fois par jour. L'augmentation de la dose doit être décidée en fonction du jugement du médecin et de la réponse clinique observée. La dose quotidienne maximale ne doit pas excéder 74 mg. Chez les enfants, la lurasidone doit être prescrite par un praticien de pédopsychiatrie.

Ajustement posologique en raison d'interactions

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4, la dose initiale de lurasidone recommandée est de 18,5 mg, et la dose maximale ne doit pas dépasser 74 mg une fois par jour. Si la lurasidone est administrée en association avec des inducteurs faibles à modérés du CYP3A4, un ajustement de la posologie pourrait s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.5). Pour les inhibiteurs et les inducteurs puissants du CYP3A4, voir rubrique 4.3.

Changement d'antipsychotiques

En raison des différents profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments antipsychotiques, une surveillance clinique est nécessaire lorsque le changement d'antipsychotique est médicalement justifié.

Sujets âgés

Chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale ($\text{Clcr} \geq 80 \text{ ml/min}$), la dose recommandée est la même que chez les patients adultes ayant une fonction rénale normale. Toutefois, compte-tenu que les patients âgés peuvent avoir une fonction rénale altérée, des ajustements de la posologie peuvent être nécessaires en fonction du bilan fonctionnel rénal (voir la rubrique « Insuffisance rénale » ci-dessous).

Des données limitées existent chez les sujets âgés traités avec des doses supérieures de lurasidone. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets âgés traités avec 148 mg de lurasidone. La prudence s'impose chez les patients ≥ 65 ans lors d'un traitement avec des doses supérieures de lurasidone.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie de lurasidone n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Chez les patients en insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine $[\text{Clcr}] \geq 30$ et $< 50 \text{ ml/min}$), sévère ($\text{Clcr} > 15$ et $< 30 \text{ ml/min}$) ou en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ($\text{Clcr} < 15 \text{ ml/min}$), la dose initiale recommandée est de 18,5 mg et la dose maximale ne doit pas dépasser 74 mg une fois par jour. La lurasidone ne doit être administrée aux patients en IRCT que si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels. En cas d'administration chez des patients en IRCT, une surveillance médicale est conseillée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de lurasidone n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Un ajustement de la posologie est recommandé chez les patients en insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh). La dose initiale recommandée est de 18,5 mg. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 74 mg chez les patients en insuffisance hépatique modérée, et 37 mg une fois par jour chez les patients en insuffisance hépatique sévère.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de Latuda sont à prendre par voie orale, une fois par jour, avec un repas. En cas de prise en dehors des repas une diminution significative de l'exposition à la lurasidone est attendue, en comparaison à la prise pendant les repas (voir rubrique 5.2).

Les comprimés de Latuda doivent être avalés entiers afin de masquer leur goût amer. Ils doivent être pris tous les jours à la même heure pour une meilleure observance du traitement.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. bocéprevir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprevir, télithromycine, voriconazole) et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'amélioration de l'état clinique des patients sous traitement antipsychotique peut prendre quelques jours voire quelques semaines. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant cette période.

Risques suicidaires

Le risque de comportement suicidaire est inhérent aux maladies psychotiques et des cas ont été rapportés après l'instauration d'un traitement antipsychotique ou un changement de traitement. Un traitement antipsychotique doit s'accompagner d'une surveillance étroite chez les patients à haut risque.

Maladie de Parkinson

L'administration de médicaments antipsychotiques à des patients parkinsoniens est susceptible d'aggraver la symptomatologie parkinsonienne sous-jacente. Il est donc recommandé aux médecins d'évaluer les risques par rapport aux bénéfices avant de prescrire de la lurasidone à des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Syndrome extrapyramidal

Les médicaments ayant des propriétés antagonistes du récepteur de la dopamine ont été associés à des effets indésirables extrapyramidaux, notamment : rigidité, tremblements, faciès figé, dystonies, hypersialorrhée, posture voutée en avant et démarche anormale. Au cours d'études cliniques contrôlées versus placebo menées chez des adultes schizophrènes, une augmentation des cas de syndrome pyramidal a été observée après le traitement par lurasidone par rapport au placebo.

Dyskinésie tardive

Les médicaments ayant des propriétés antagonistes du récepteur de la dopamine ont été associés à la survenue d'une dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires principalement de la langue et/ou du visage. En cas d'apparition de signes et symptômes de dyskinésie tardive, l'arrêt de tous les antipsychotiques, y compris de la lurasidone, doit être envisagé.

Troubles cardiovasculaires/allongement de l'intervalle QT

La prudence est recommandée lorsque la lurasidone est prescrite à des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire avérée ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou d'hypokaliémie, ou lors de l'administration concomitante avec d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT.

Convulsions

La lurasidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres troubles susceptibles d'abaisser le seuil convulsif.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été observés avec la lurasidone. Ce syndrome se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neuro-végétative, une altération de la conscience et une élévation des taux de créatine phosphokinase sérique. D'autres signes peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Dans ce cas, la lurasidone doit être arrêtée.

Patients âgés atteints de démence

La lurasidone n'a pas été étudiée chez des patients âgés atteints de démence.

Mortalité globale

Lors d'une méta-analyse portant sur 17 études cliniques contrôlées, une augmentation du risque de mortalité a été observée chez les patients âgés atteints de démence traités par d'autres antipsychotiques atypiques (rispéridone, aripiprazole, olanzapine et quétiapine notamment) par rapport aux patients sous placebo.

Accident vasculaire cérébral

Une multiplication par 3 environ des cas d'accidents vasculaires cérébraux a été observée lors d'études cliniques randomisées et contrôlées versus placebo menées avec certains antipsychotiques atypiques (rispéridone, aripiprazole et olanzapine notamment) chez des patients atteints de démence. Le mécanisme d'une telle augmentation du risque est inconnu. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques et d'autres populations de patients. La lurasidone doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés atteints de démence et présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec des antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par lurasidone et des mesures préventives doivent être prises.

Hyperprolactinémie

La lurasidone induit une augmentation des taux de prolactine en raison de ses propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'une augmentation de la prolactine, tels que gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée et dysfonction érectile. Il est conseillé aux patients de consulter un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes.

Prise de poids

Une prise de poids a été observée lors de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques. Une surveillance clinique du poids est recommandée.

Hyperglycémie

De rares cas d'effets indésirables liés au glucose (par ex. augmentation de la glycémie) ont été rapportés lors d'études cliniques menées avec la lurasidone. Une surveillance clinique adaptée est conseillée chez les patients diabétiques et les patients présentant des facteurs de risque de diabète de type II.

Hypotension orthostatique/syncope

La lurasidone est susceptible d'entraîner une hypotension orthostatique, peut-être en raison de ses propriétés antagonistes du récepteur adrénergique alpha-1. Une surveillance des signes vitaux orthostatiques doit être envisagée chez les patients présentant un risque d'hypotension.

Interaction avec le jus de pamplemousse

La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par la lurasidone (voir rubrique 4.5).

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Latuda et d'autres agents sérotoninergiques, tels que la buprénorphine/les opioïdes, les inhibiteurs MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier au début du traitement et lors de l'augmentation des doses.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des changements de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux. Si l'on soupçonne un syndrome sérotoninergique, il convient d'envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement en fonction de la gravité des symptômes.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Étant donné que la lurasidone agit principalement sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lorsque la lurasidone est administrée avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central ou avec de l'alcool.

Il convient d'être prudent lorsque la lurasidone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe IA (par ex. quinidine, disopyramide) et de classe III (par ex. amiodarone, sotalol), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques et certains antipaludiques (par ex. méfloquine).

Latuda doit être utilisé avec prudence lors de l'administration concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques, tels que la buprénorphine/les opioïdes, les inhibiteurs MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, en raison du risque accru de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

L'administration concomitante de lurasidone et de jus de pamplemousse n'a pas été étudiée. Le jus de pamplemousse a un effet inhibiteur sur le CYP3A4 et peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de lurasidone. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par lurasidone.

Effets potentiels d'autres médicaments sur la lurasidone

La lurasidone et son métabolite actif ID-14283 contribuent l'un et l'autre aux effets pharmacodynamiques sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. La lurasidone et son métabolite actif ID-14283 sont principalement métabolisés par le CYP3A4.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de lurasidone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. boceprevir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprevir, télithromycine, voriconazole) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de lurasidone et de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 qu'est le kétoconazole a multiplié, respectivement, par 9 et 6 l'exposition à la lurasidone et à son métabolite actif ID-14283.

L'administration concomitante de lurasidone et de posaconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a multiplié par 4 à 5 fois environ l'exposition à la lurasidone. Un effet persistant du posaconazole sur l'exposition à la lurasidone a été observé jusqu'à 2 à 3 semaines après l'arrêt de l'administration concomitante de posaconazole.

L'administration concomitante de lurasidone et de médicaments ayant une activité inhibitrice modérée sur le CYP3A4 (par ex. diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil) est susceptible d'augmenter l'exposition à la lurasidone.

On estime que les inhibiteurs modérés du CYP3A4 pourraient entraîner une multiplication de 2 à 5 de l'exposition aux substrats du CYP3A4.

L'administration concomitante de lurasidone et de diltiazem (formulation à libération prolongée), un inhibiteur modéré du CYP3A4, a multiplié, respectivement, par 2,2 et 2,4 l'exposition à la lurasidone et à son métabolite actif ID-14283 (voir rubrique 4.2). L'utilisation d'une formulation à libération immédiate de diltiazem pourrait entraîner une augmentation encore plus importante de l'exposition à la lurasidone.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de lurasidone et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de lurasidone et de la rifampicine, inducteur puissant du CYP3A4, a divisé par 6 l'exposition à la lurasidone.

Il est probable que l'administration concomitante de lurasidone et d'inducteurs faibles (par ex. armodafinil, amprénavir, aprépitant, prednisone, rufinamide) ou modérés (par ex. bosentan, efavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) du CYP3A4 réduise de plus de la moitié l'exposition à la lurasidone et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par inducteurs faibles ou modérés du CYP3A4.

Lors de l'administration concomitante de lurasidone et d'inducteurs faibles ou modérés du CYP3A4, l'efficacité de la lurasidone doit être rigoureusement contrôlée, un ajustement de la dose pouvant être nécessaire.

Transporteurs

La lurasidone est un substrat pour la P-gp et la BCRP *in vitro*, sans qu'il ait été établi de pertinence *in vivo*. L'administration concomitante de lurasidone et d'inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP pourrait augmenter l'exposition à la lurasidone.

Effet potentiel de la lurasidone sur d'autres médicaments

L'administration concomitante de lurasidone et de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, a multiplié par plus de 1,5 l'exposition au midazolam. Une surveillance est recommandée lorsque la

lurasidone est administrée avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par ex. astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil ou alcaloïdes de l'ergot [ergotamine, dihydroergotamine]).

L'administration concomitante de lurasidone et de digoxine (un substrat de la P-gp) n'a pas augmenté l'exposition à la digoxine et n'a entraîné qu'une légère augmentation de la C_{max} (multipliée par 1,3). On considère donc que la lurasidone peut être administrée avec la digoxine. La lurasidone étant un inhibiteur *in vitro* du transporteur d'efflux P-gp, la pertinence clinique d'une inhibition de la P-gp intestinale ne peut être exclue. L'administration concomitante du substrat de la P-gp qu'est le dabigatran éxilate peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran.

La lurasidone étant un inhibiteur *in vitro* du transporteur d'efflux BCRP, la pertinence clinique de l'inhibition de la BCRP intestinale ne peut être exclue. L'administration concomitante des substrats de la BCRP peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces substrats.

L'administration concomitante de lurasidone et de lithium a montré que les effets du lithium sur la pharmacocinétique de la lurasidone étaient cliniquement négligeables. De fait, aucun ajustement de la posologie de la lurasidone n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec du lithium. La lurasidone n'a pas d'impact sur les concentrations de lithium.

Une étude clinique d'interaction médicamenteuse a évalué les effets de l'administration concomitante de lurasidone et de contraceptifs oraux combinés, notamment le norgestimate et l'éthinyl-estradiol, et a conclu que la lurasidone n'a pas d'effets cliniquement ou statistiquement significatifs sur la pharmacocinétique des contraceptifs ni sur les taux de globuline fixant les hormones sexuelles (SHBC). La lurasidone peut donc être administrée avec des contraceptifs oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la lurasidone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur les effets sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. La lurasidone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que son utilisation soit clairement indiquée.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris à la lurasidone) au cours du troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des effets indésirables, notamment des symptômes pyramidaux et/ou de sevrage, de sévérité et de durée variables après la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été rapportés. Les nouveau-nés doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Allaitement

La lurasidone est excrétée dans le lait chez la rate pendant la lactation (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si la lurasidone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement ne doit être envisagé chez les femmes traitées par lurasidone que si les bénéfices potentiels du traitement justifient les risques potentiels pour l'enfant.

Fertilité

Les études chez l'animal ont mis en évidence un certain nombre d'effets sur la fertilité, liés principalement à l'élévation des taux de prolactine. Ces données ne sont pas considérées comme pertinentes pour la reproduction humaine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La lurasidone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être prudents lors de l'utilisation de machines dangereuses, notamment de véhicules à moteur et de vélos, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement assurés que la lurasidone n'altère pas leurs capacités (voir rubrique 4.8). En matière de sécurité routière, les adolescents qui ne sont pas assez âgés pour conduire des véhicules peuvent néanmoins faire du vélo.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La sécurité d'emploi de la lurasidone a été évaluée à des doses comprises entre 18,5 mg et 148 mg dans le cadre d'études cliniques menées chez des patients schizophrènes traités pendant 52 semaines maximum, et d'études de pharmacovigilance. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient l'akathisie, les nausées et l'insomnie.

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le Tableau 1 ci-dessous sont issus de données regroupées et sont indiqués par système, classe d'organes et terme préférentiel. L'incidence des effets indésirables observés lors des études cliniques est présentée par catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables d'après des données regroupées – Population adulte

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Rhinopharyngite		
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Éosinophilie Leucopénie	Neutropénie** **
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Poids augmenté Appétit diminué	Glucose sanguin augmenté Hyponatrémie		
Affections psychiatriques	Insomnie	Agitation Anxiété Impatiences	Cauchemar Catatonie Attaque de panique	Comportement suicidaire	Trouble du sommeil****
Affections du système nerveux	Akathisie	Somnolence* Parkinsonisme** Sensation vertigineuse	Léthargie Dysarthrie Dyskinésie tardive	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		Dystonie*** Dyskinésie	Syncope Convulsion	Accident vasculaire cérébral	
Affections oculaires			Vision trouble		
Affection de l'oreille et du labyrinthe			Vertige		
Affections cardiaques		Tachycardie	Angine de poitrine Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré Bradycardie		
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension Hypotension orthostatique Bouffée de chaleur Pression artérielle augmentée		
Affections gastro-intestinales	Nausée	Diarrhée Vomissement Dyspepsie Ptyalisme Bouche sèche Douleur abdominale haute Gêne de l'estomac	Flatulence Dysphagie Gastrite		
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'alanine aminotransférase		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit	Hyperhidrose	Angioœdème	Syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie Raideur musculosquelettique	Raideur articulaire Myalgie Cervicalgie	Rhabdomyolyse	
Affections du rein et des voies urinaires		Créatinine sérique augmentée	Dysurie	Insuffisance rénale	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales					Syndrome de sevrage de drogue ou de médicament du nouveau-né (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein			Prolactine sanguine augmentée Dysfonction érectile Aménorrhée Dysménorrhée	Douleur mammaire Galactorrhée	Accroissement mammaire****
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Troubles de la démarche	Mort subite	
Investigations		Créatinine phosphokinase sanguine augmentée			

*La somnolence inclut les effets indésirables suivants : hypersomnie, hypersomnolence, sédation et somnolence

**Le parkinsonisme inclut les effets indésirables suivants : bradykinésie, rigidité pallidale, bave, trouble extrapyramidal, hypokinésie, rigidité musculaire, parkinsonisme, retard psychomoteur et tremblement

***La dystonie inclut les effets indésirables suivants : dystonie, crise oculogyre, dystonie oro-mandibulaire, spasme lingual, torticolis et trismus.

****Effets indésirables observés lors d'études contrôlées et non-contrôlées de phase II et III ; l'incidence de ces effets indésirables est toutefois trop faible pour que leur fréquence puisse être estimée.

Tableau 2 : Effets indésirables – Population adolescente

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Rhinopharyngite Rhinite Infection des voies aériennes supérieures		
Affections hématologiques et du système lymphatique			Neutropénie		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes		Hyperprolactinémie (y compris Prolactine sanguine augmentée)	Thyroïdite auto-immune Hyperandrogénisme Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit diminué Appétit augmenté	Hyperinsulinémie		
Affections psychiatriques		Rêves anormaux Agitation Anxiété Dépression Insomnie Trouble psychotique Schizophrénie Tension nerveuse	Agression Apathie État confusionnel Humeur dépressive Dissociation Hallucination (auditive) Hallucination (visuelle) Idées d'homicide Comportement impulsif Insomnie de début de nuit Diminution de la libido Augmentation de la libido Amorphe Modifications de l'état mental Pensées obsessionnelles Attaque de panique Hyperactivité psychomotrice Impatiences Trouble du sommeil Idées suicidaires Insomnie terminale Pensée anormale		
Affections du système nerveux	Akathisie Céphalée Somnolence*	Perturbation de l'attention Sensation vertigineuse Dyskinésie Dystonie*** Parkinsonisme**	Sensation vertigineuse posturale Dysgueusie Hyperkinésie Atteinte de la mémoire Migraine Paresthésie Hyperactivité psychomotrice Syndrome des jambes sans repos		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			Dyskinésie tardive Céphalée de tension		
Affections oculaires			Trouble de l'accommodation Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hyperacousie		
Affections cardiaques		Tachycardie	Palpitations Extrasystoles supraventriculaires		
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Douleur oropharyngée Dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Nausée	Constipation Bouche sèche Ptyalisme Vomissement	Gêne abdominale Douleur abdominale haute Aptyalisme Diarrhée Dyspepsie Lèvres sèches Douleur dentaire		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose	Alopécie Pousse anormale des cheveux ou des poils Rash Urticaire		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Rigidité musculaire	Arthralgie Tension musculaire Raideur musculosquelettique Myalgie Extrémités douloureuses Douleur de la mâchoire		
Affections du rein et des voies urinaires			Bilirubinurie Dysurie Trouble mictionnel Polyurie Protéinurie Trouble rénal		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysérection	Aménorrhée Douleur mammaire Trouble de l'éjaculation Galactorrhée Gynécomastie Règles irrégulières Oligoménorrhée Dysfonction sexuelle		
Affections congénitales, familiales et génétiques			Syndrome de Gilles de la Tourette		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Fatigue Irritabilité	Frissons Troubles de la démarche Malaise Douleur thoracique non cardiaque Fièvre		
Investigations		Créatine phosphokinase sanguine augmentée Protéine C réactive augmentée Poids diminué Poids augmenté	Alanine aminotransférase augmentée Anticorps antithyroïde positif Aspartate aminotransférase augmentée Phosphatase alcaline sanguine diminuée Phosphatase alcaline sanguine augmentée Cholestérol sanguin augmenté Glucose sanguin augmenté Insuline sanguine augmentée Testostérone sanguine diminuée TSH sanguine augmentée Triglycérides sanguins augmentés Raccourcissement de l'intervalle PR à l'électrocardiogramme Hémoglobine diminuée		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			Lipoprotéines de haute densité (HDL) diminuées Lipoprotéines de faible densité (LDL) diminuées		
Lésions, intoxications et complications d'interventions			Surdosage intentionnel		

*La somnolence inclut les effets indésirables suivants observés chez les adolescents : hypersomnie, sédation et somnolence.

**Le parkinsonisme inclut les effets indésirables suivants observés chez les adolescents : rigidité pallidale, trouble extrapyramidal, hypokinésie, parkinsonisme et tremblement.

***La dystonie inclut les effets indésirables suivants observés chez les adolescents : dystonie, crise oculogyre et torticolis.

Description de certains effets indésirables

Après commercialisation, des cas cliniques graves de réactions cutanées et autres réactions d'hypersensibilité ont été rapportés en association avec un traitement par lurasidone, y compris certains cas de syndrome de Stevens-Johnson.

Evénements présentant un intérêt pour la classe

Syndrome extrapyramidal : Lors des études à court terme contrôlées versus placebo menées chez l'adulte, l'incidence des événements observés en lien avec un syndrome extrapyramidal, à l'exception de l'akathisie et des impatiences, était de 13,5 % chez les patients traités par lurasidone, contre 5,8 % chez les patients sous placebo. L'incidence de l'akathisie était de 12,9 % chez les patients traités par lurasidone, contre 3,0 % chez les patients sous placebo. Lors de l'étude à court terme contrôlée *versus* placebo menée chez l'adolescent, l'incidence des événements observés en lien avec un syndrome extrapyramidal, à l'exception de l'akathisie, était de 5,1 % chez les patients traités par lurasidone, contre 1,8 % chez les patients sous placebo. L'incidence de l'akathisie était de 8,9 % chez les patients traités par lurasidone, contre 1,8 % chez les patients sous placebo.

Dystonie : Des symptômes de dystonie (contractions prolongées anormales de groupes de muscles) peuvent survenir chez les personnes prédisposées pendant les premiers jours de traitement. Les symptômes de dystonie incluent : spasme des muscles cervicaux, évoluant parfois vers un serrement de la gorge, des difficultés à la déglutition, difficultés respiratoires et/ou protrusion de la langue. Bien que ces symptômes puissent survenir à des doses faibles, leur fréquence, leur sévérité et leur puissance sont plus élevées lors de l'administration de fortes doses d'antipsychotiques de première génération. Un risque accru de dystonie aiguë a été observé chez les hommes et dans les groupes de patients plus jeunes.

Thromboembolie veineuse : Des cas de thromboembolie veineuse, notamment d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec des antipsychotiques. Leur fréquence est inconnue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé notifient tout effet indésirable suspecté via le site internet suivant: www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Prise en charge des surdosages

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la lurasidone. De fait, les mesures d'appoint appropriées doivent être mises en place et le patient doit faire l'objet d'une surveillance et de contrôles médicaux étroits jusqu'à son rétablissement.

Une surveillance des fonctions cardiovasculaires doit être instaurée immédiatement, avec une électrocardiographie continue afin de détecter des arythmies éventuelles. Si un traitement est administré pour corriger une arythmie, il existe un risque théorique d'allongement de l'intervalle QT avec le disopyramide, le procaïnamide et la quinidine lorsqu'ils sont administrés chez des patients victimes d'un surdosage aigu avec la lurasidone. De même, les propriétés antagonistes des récepteurs alpha du brétylium peuvent s'ajouter à celles de la lurasidone et entraîner une hypotension problématique.

L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités selon les modalités habituelles. L'adrénaline et la dopamine, et les autres sympathomimétiques ayant une activité agoniste des récepteurs bêta, ne doivent pas être utilisés car la stimulation des récepteurs bêta pourrait aggraver l'hypotension dans un contexte de blocage des récepteurs alpha induit par la lurasidone. En cas de symptômes extrapyramidaux graves, des anticholinergiques doivent être administrés.

Un lavage gastrique (après intubation si le patient est inconscient) et l'association de charbon actif et d'un laxatif doivent être envisagés.

La possibilité d'une perte de sensibilité, de convulsions et de réaction dystonique au niveau de la tête et du cou consécutives à un surdosage peuvent entraîner un risque de syndrome d'inhalation bronchique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, antipsychotiques. Code ATC : N05AE05

Mécanisme d'action

La lurasidone est un inhibiteur sélectif des effets de la dopamine et de la monoamine. La lurasidone se lie fortement aux récepteurs dopaminergiques D2 ainsi qu'aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 5-HT₇ avec une forte affinité : 0,994, 0,47 et 0,495 nM, respectivement. Elle bloque également les adrénorécepteurs alpha-2c et alpha-2a avec une affinité de liaison de 10,8 et de 40,7 nM respectivement. La lurasidone est aussi un agoniste partiel du récepteur 5HT-1A avec une affinité de liaison de 6,38 nM. Elle ne se lie pas aux récepteurs histaminergiques ou muscariniques.

Le mécanisme d'action du métabolite actif mineur du lurasidone, ID-14283, est comparable à celui de la lurasidone.

Des doses de lurasidone comprises entre 9 et 74 mg administrées à des sujets sains ont produit une réduction dose-dépendante de la liaison au 11C-raclopride, un ligand des récepteurs D₂/D₃, au niveau du noyau caudé, du putamen et du striatum ventral, détectée à la tomographie par émission de positons.

Effets pharmacodynamiques

Dans les principales études cliniques d'efficacité, la lurasidone a été administrée à des doses comprises entre 37 mg et 148 mg de lurasidone.

Efficacité clinique

L'efficacité de la lurasidone dans le traitement de la schizophrénie a été démontrée dans 5 études multicentriques, contrôlées contre placebo, en double aveugle, de 6 semaines chez des patients répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème édition). Les doses de lurasidone étaient différentes dans les cinq études et étaient comprises entre 37 mg et 148 mg de lurasidone en une prise quotidienne. Lors des études à court terme, le critère principal d'efficacité se définissait comme la variation moyenne, entre l'inclusion et la Semaine 6, des scores totaux à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), une échelle validée de plusieurs items composée de cinq dimensions permettant d'évaluer les symptômes positifs, les symptômes négatifs, la désorganisation de la pensée, l'agressivité/l'excitation non contrôlée et l'anxiété/la dépression. La supériorité de la lurasidone sur le placebo, en termes d'efficacité, a été démontrée dans les études de phase III (voir Tableau 3). Une différence significative entre la lurasidone et le placebo a été observée dès le Jour 4. En outre, la lurasidone était supérieure au placebo sur l'échelle CGI-S (Clinical Global Impression – Severity), le critère secondaire prédéfini. Son efficacité a également été confirmée lors d'une analyse secondaire de la réponse au traitement (définie comme une diminution d'au moins 30 % du score total au PANSS par rapport au score obtenu à l'inclusion).

Tableau 3 : Études sur la schizophrénie chez l'adulte : Score total à l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) – Variation entre l'inclusion et la Semaine 6 – MMRM (Modèle Mixte à Mesures Répétées) dans les études D1050229, D1050231 et D1050233 : Population en intention de traiter

Statistiques de l'étude	Placebo	Dose de lurasidone (b)				Contrôle actif (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Étude D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Moyenne à l'inclusion (ET)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Variation moyenne MC (ES)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Différence thérapeutique vs placebo						
Estimation (ES)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Valeur p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Étude D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Moyenne à l'inclusion (ET)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Variation moyenne MC (ES)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Différence thérapeutique vs placebo						
Estimation (ES)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Valeur p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Étude D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Moyenne à l'inclusion (ET)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Variation moyenne MC (ES)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Différence thérapeutique vs placebo						
Estimation (ES)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Valeur p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapine 15 mg dans l'étude D1050231, quétiapine à libération prolongée (XR) 600 mg dans l'étude D1050233.

N représente le nombre de sujets par modèle d'estimation.

(b) Les valeurs p pour la lurasidone vs placebo ont été ajustées pour les comparaisons multiples. Les valeurs p pour l'olanzapine et la quétiapine XR vs placebo n'ont pas été ajustées.

Dans les études à court terme, il n'a pas été observé de corrélation dose-réponse constante.

L'efficacité de la lurasidone (de 37 à 148 mg de lurasidone une fois par jour) en traitement d'entretien à long terme a été démontrée dans une étude de non-infériorité de 12 mois avec la quétiapine à libération prolongée (200 à 800 mg une fois par jour). La lurasidone s'est montrée non-inférieure à la

quétiapine à libération prolongée en termes de délai jusqu'à la rechute de la schizophrénie. Une faible augmentation du poids corporel et de l'indice de masse corporel a été observée entre l'inclusion et le 12^{ème} mois avec la lurasidone (moyenne [ET] : 0,73 (3,36) kg et 0,28 (1,17) kg/m², respectivement) par rapport à la quétiapine à libération prolongée (1,23 (4,56) kg et 0,45 (1,63) kg/m², respectivement). Globalement, la lurasidone a eu un effet négligeable sur le poids et les autres paramètres métaboliques, notamment sur le cholestérol total, les triglycérides et la glycémie.

Dans une étude de tolérance à long terme, les patients stabilisés sur le plan clinique ont été traités par la lurasidone à des doses comprises entre 37 mg et 111 mg ou par la rispéridone à des doses comprises entre 2 mg et 6 mg. Dans cette étude, le taux de rechutes sur une période de 12 mois a été de 20% pour la lurasidone et 16% pour la rispéridone. Cette différence était proche de la significativité statistique mais sans l'atteindre.

Dans un essai à long terme visant à évaluer le maintien de l'effet, la lurasidone a été plus efficace que le placebo pour maintenir le contrôle des symptômes et retarder la rechute de la schizophrénie. Après avoir été traités pour un épisode aigu et stabilisés pendant un minimum de 12 semaines avec la lurasidone, les patients ont ensuite été randomisés en double aveugle pour continuer soit sous lurasidone soit sous placebo jusqu'à la survenue d'une rechute des symptômes de la schizophrénie. Dans l'analyse primaire du délai de rechute où les patients qui ont interrompu l'étude sans rechute ont été censurés au moment de leur sortie, le délai de rechute observé chez les patients sous lurasidone était significativement plus élevé par rapport aux patients sous placebo ($p = 0,039$). La probabilité de rechute (Kaplan-Meier) à la Semaine 28 était estimée à 42,2% pour la lurasidone et 51,2% pour le placebo. La probabilité d'interruption quelle qu'en soit la cause à la Semaine 28 était de 58,2% pour la lurasidone et 69,9% pour le placebo ($p=0,072$).

Population pédiatrique

Schizophrénie

L'efficacité de Latuda a été démontrée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, de 6 semaines chez des adolescents (de 13 à 17 ans) répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV-TR (N = 326). Les patients ont été randomisés pour recevoir une des deux doses fixes de Latuda (37 ou 74 mg/jour) ou le placebo.

Le critère d'évaluation principal utilisé pour évaluer les signes et symptômes psychiatriques était le PANSS. Le principal critère secondaire utilisé était le CGI-S.

Dans les 2 groupes traités par Latuda à 37 ou 74 mg/jour une diminution des scores PANSS et CGI-S à la semaine 6 a été observée comparé au placebo. En moyenne, la dose de 74 mg/jour n'a apporté aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la dose de 37 mg/jour.

Les résultats d'efficacité primaire sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats du critère d'efficacité principal (score PANSS total) – Variation entre l'inclusion et la Semaine 6 – MMRM (Modèle Mixte à Mesures Répétées) pour l'étude D1050301 sur la schizophrénie chez l'adolescent : Population en intention de traiter

Statistiques de l'étude	Placebo	Dose de lurasidone (a)	
		37 mg	74 mg
Étude D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Moyenne à l'inclusion (ET)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Variation moyenne MC (ES)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Différence thérapeutique vs placebo			
Estimation (ES)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
Valeur p	--	0,0006	0,0008

N représente le nombre de sujets par modèle d'estimation.

(a) Les valeurs p pour la lurasidone vs placebo ont été ajustées pour les comparaisons multiples.

Les améliorations des scores CGI-S en Semaine 6 étaient significativement différentes de celles obtenues comparé au placebo tant pour le groupe de traitement lurasidone 74 mg/jour ($-0,42 \pm 0,130$, valeur p ajustée = 0,0015) que pour le groupe de traitement lurasidone 37 mg/jour ($-0,47 \pm 0,130$, valeur p ajustée = 0,0008).

Une étude d'extension de 104 semaines (étude D1050302) a été réalisée afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité à long terme d'une dose variable de lurasidone (18,5, 37, 55,5, ou 74 mg/jour) chez des sujets pédiatriques ayant terminé une période de traitement de 6 semaines dans trois études précédentes portant sur diverses indications. Seuls les résultats de 271 sujets souffrant de schizophrénie inclus à partir de l'étude D1050301 sont présentés ci-après. Parmi ces 271 sujets, 186 (68,6 %) ont été traités pendant 52 semaines et 156 (57,6 %) pendant 104 semaines selon des doses variables de lurasidone (18,5 à 74 mg/jour).

Pour les sujets qui ont poursuivi l'étude à partir de l'étude D1050301, la moyenne (IC à 95 %) du score PANSS total depuis l'inclusion en double aveugle était de -26,5 (-28,5, -24,5) en Semaine 28 LOCF, de -28,2 (-30,2, -26,2) en Semaine 52 LOCF, et de -29,5 (-31,8, -27,3) en Semaine 104 LOCF/au critère d'évaluation post-OL, et la variation moyenne (IC à 95 %) depuis l'inclusion en ouvert était de -9,2 (-11,1, -7,2) en Semaine 28 LOCF, de -10,8 (-13,0, -8,7) en Semaine 52 LOCF, et de -12,2 (-14,5, -9,8) en Semaine 104 LOCF/au critère d'évaluation post-OL.

Dépression bipolaire

L'efficacité à court terme de la lurasidone a été étudiée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de 6 semaines chez des enfants et des adolescents (de 10 à 17 ans) répondant aux critères d'épisode dépressif majeur associé à un trouble bipolaire de type I, avec ou sans cycles rapides, et sans caractéristiques psychotiques (N = 350) selon le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e édition). Les patients ont été randomisés pour recevoir la lurasidone à doses flexibles de 18 à 74 mg en une prise quotidienne ou le placebo.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité se définissait comme la variation moyenne, entre l'inclusion et la Semaine 6 du score total du CDRS-R (Children's Depression Rating Scale, Revised [Échelle d'évaluation de la dépression chez l'enfant]). Le principal critère secondaire était le score de sévérité du trouble bipolaire CGI-BP-S (Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness). Des différences statistiquement significatives pour ces critères d'évaluation en faveur de la lurasidone par rapport au placebo ont été mises en évidence dans la population totale étudiée, à partir de la Semaine 2 et ont été conservées à chaque visite de l'étude jusqu'à la fin de l'étude. Cependant, les critères principaux et secondaires d'évaluation de l'efficacité n'ont pas été atteints chez les patients les plus jeunes (de moins de 15 ans). La variation de la moyenne des moindres carrés ajustée au placebo (IC à 95 %) entre l'inclusion et la Semaine 6 selon la méthode LOCF du score total du CDRS-

R dans le groupe traité par la lurasidone étaient de -1,8 (-5,6 ; 2,0) chez les sujets âgés de 10 à 14 ans et était de -8,6 (-12,4 ; -4,8) chez les sujets âgés de 15 à 17 ans (Tableau 5).

Le profil de tolérance de la lurasidone chez les enfants inclus dans cette étude à court terme est généralement cohérent avec celui observé lors du traitement dans l'indication approuvée chez l'adulte. Toutefois, des différences dans la fréquence des effets indésirables les plus fréquents ont été observées chez les patients pédiatriques à l'égard des nausées (très fréquent), de la diarrhée (fréquent) et de la perte d'appétit (fréquent), par rapport aux adultes (fréquent, fréquence indéterminée et peu fréquent, respectivement).

Tableau 5 : Étude pédiatrique sur la dépression bipolaire : score total du CDRS-R (Children's Depression Rating Scale, Revised) et score de sévérité du trouble bipolaire CGI-BP-S (Clinical Global Impression-Bipolar Version, Severity of Illness) – Variation entre l'inclusion et la Semaine 6 – MMRM (Modèle Mixte à Mesures Répétées) dans l'étude D1050326 : Population en intention de traiter

Paramètres	Statistiques de l'étude	Placebo	Dose de lurasidone allant de 18,5 mg à 74 mg (a) (b)
Critère d'évaluation principal : Score total du CDRS-R		N = 170	N = 173
	Moyenne à l'inclusion (ET)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Variation de la moyenne des MC (ES)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Différence thérapeutique vs placebo		
	Estimation (ES ; IC à 95 %)	--	-5,7 (1,39 ; -8,4 à -3,0)
	Valeur p	--	< 0,0001
Principaux critères d'évaluation secondaires : Score de sévérité du trouble bipolaire CGI-BP-S		N = 170	N = 173
	Moyenne à l'inclusion (ET)	4,5	4,6
	Variation de la moyenne des MC (ES)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Différence thérapeutique vs placebo		
	Estimation (ES ; IC à 95 %)	--	-0,44 (0,112 ; -0,66 à -0,22)
		Valeur p	--

N représente le nombre de sujets.

(a) Les valeurs p pour la lurasidone vs placebo ont été ajustées pour les comparaisons multiples.

(b) Les doses de 18,5, 37, 55,5 et 74 mg de lurasidone sont équivalentes à des quantités de 20, 40, 60 et 80 mg de chlorhydrate de lurasidone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pic de concentration sérique de la lurasidone est atteint en 1 à 3 heures environ.

Lors d'une étude évaluant l'effet de la nourriture, la C_{max} et l'ASC moyennes ont été multipliées par 2 à 3 et par 1,5 à 2, respectivement, lorsque la lurasidone était administrée avec de la nourriture, en comparaison avec les taux observés lors d'une administration à jeun.

Distribution

Après administration de 37 mg de lurasidone, le volume apparent de distribution moyen était d'environ 6000 l. La lurasidone se lie fortement aux protéines sériques (environ 99 %).

Biotransformation

La lurasidone est métabolisée principalement par le CYP3A4. Les principales voies de biotransformation sont la N-déalkylation oxydative, l'hydroxylation du noyau norbornane et la S-oxydation.

La lurasidone est métabolisée en deux métabolites actifs (ID-14283 et ID-14326) et en deux métabolites inactifs (ID-20219 et ID-20220). La lurasidone et ses métabolites ID-14283, ID-14326, ID-20219 et ID-20220 constituent approximativement 11,4 %, 4,1 %, 0,4 %, 24% et 11 % respectivement des composants sériques.

Le CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme du métabolite actif ID-14283. La lurasidone et son métabolite actif ID-14283 contribuent l'un et l'autre aux effets pharmacodynamiques au niveau des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

D'après les études *in vitro*, la lurasidone n'est pas un substrat des enzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1.

In vitro, la lurasidone n'a montré aucune inhibition directe, ou faible (directe ou dépendante du temps) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) des enzymes du cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, et CYP3A4. D'après ces données, aucun effet de la lurasidone sur la pharmacocinétique des médicaments substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, et CYP2E1 n'est attendu. Pour l'administration des médicaments substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite, voir rubrique 4.5.

La lurasidone est un substrat *in vitro* des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. La lurasidone n'est pas exposée à la capture et au transport actif par les transporteurs OATP1B1 ou OATP1B3.

La lurasidone est un inhibiteur des P-gp, BCRP et OTC1 *in vitro* (voir rubrique 4.5). Aucun effet inhibiteur pertinent cliniquement de la lurasidone sur les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ou BSEP n'est attendu d'après les données *in vitro*.

Élimination

Après administration, la demi-vie d'élimination de la lurasidone est de 20 à 40 heures. Après administration orale d'une dose radiomarquée, environ 67 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces et 19 % dans les urines. Les urines contenaient essentiellement des métabolites, la molécule mère étant peu excrétée par les reins.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la lurasidone est proportionnelle à la dose avec une dose quotidienne totale comprise entre 18,5 mg et 148 mg. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 7 jours après le début du traitement par lurasidone.

Pharmacocinétique dans les populations particulières de patients

Sujets âgés

Les données recueillies chez les volontaires sains de 65 ans ou plus sont limitées. Selon les données collectées, l'exposition était comparable à celle observée chez les sujets de moins de 65 ans. Toutefois, on peut s'attendre à une augmentation de l'exposition chez les patients âgés en cas d'altération des fonctions hépatique ou rénale.

Insuffisance hépatique

Les concentrations sériques de lurasidone augmentent chez les volontaires sains présentant une insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh), et l'exposition est multipliée par 1,5, 1,7 et 3 respectivement.

Insuffisance rénale

Les concentrations sériques de lurasidone augmentent chez les volontaires sains présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, et l'exposition est multipliée par 1,5, 1,9 et 2,0 respectivement. Les patients en IRCT (Clcr < 15 ml/min) n'ont pas été étudiés.

Sexe

Lors d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients schizophrènes, aucune différence cliniquement significative en termes de pharmacocinétique de la lurasidone n'a été observée entre les sexes.

Race

Lors d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients schizophrènes, aucune différence cliniquement significative en termes de pharmacocinétique de la lurasidone n'a été observée. Il a été noté que l'exposition à la lurasidone était multipliée par 1,5 chez les patients asiatiques en comparaison aux patients caucasiens.

Tabagisme

D'après les études *in vitro* menées avec des enzymes hépatiques humaines, la lurasidone n'est pas un substrat du CYP1A2. De fait, le tabagisme ne devrait pas avoir d'influence sur la pharmacocinétique de la lurasidone.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la lurasidone dans la population pédiatrique a été évaluée chez 47 enfants âgés de 6 à 12 ans et 234 adolescents âgés de 13 à 17 ans. La lurasidone a été administrée sous forme de chlorhydrate de lurasidone à des doses quotidiennes de 20, 40, 80, 120 mg (6-17 ans) ou 160 mg (10 à 17 ans seulement) pendant au maximum 42 jours. Il n'y avait pas de corrélation claire entre l'exposition sérique obtenue et l'âge ou le poids corporel. La pharmacocinétique de la lurasidone chez les enfants âgés de 6 à 17 ans était généralement comparable à celle observée chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les observations les plus importantes faites lors des études de toxicologie en administration répétée sur la lurasidone étaient les modifications endocriniennes d'origine centrale résultant d'une élévation de la prolactine sérique chez le rat, le chien et le singe. Au cours des études en administration répétée à long terme menées chez la rate, des taux élevés de prolactine sérique ont été associés à des effets sur les os, les glandes surrénales et les tissus de l'appareil reproducteur. Lors d'une étude en administration répétée à long terme menée chez le chien, des taux élevés de prolactine sérique ont été associés à des effets sur les tissus de l'appareil reproducteur mâle et femelle.

Chez le rat, la lurasidone n'a pas eu d'effet sur l'appareil reproducteur mâle ou femelle aux doses de 150 et 0,1 mg/kg/jour de chlorhydrate de lurasidone par voie orale respectivement, ni sur le développement embryonnaire précoce à la dose de 15 mg/kg/jour de chlorhydrate de lurasidone par voie orale.

Une étude de fertilité conduite chez la rate a montré un allongement du cycle œstral et un retard de l'accouplement à des doses supérieures ou égales à 1,5 mg/kg/jour de chlorhydrate de lurasidone, tandis que les indices d'accouplement et de fertilité ainsi que le nombre de corps jaunes, d'implantations et de fœtus vivants ont diminué à la dose de 150 mg/kg/jour de chlorhydrate de lurasidone. Ces effets étaient dus à l'hyperprolactinémie consécutive au traitement par lurasidone qui a

affecté le cycle œstral et le comportement d'accouplement, ainsi que le maintien du corps jaune chez la rate se traduisant par une diminution des implantations et du nombre de fœtus vivants. Ces effets liés à la prolactine ne sont pas jugés pertinents pour la reproduction humaine.

L'administration d'une dose unique de 10 mg/kg de chlorhydrate de lurasidone chez la rate gravide a entraîné une exposition fœtale. Lors d'une étude de recherche de dose menée chez la rate gravide, la dose de 150 mg/kg/jour de chlorhydrate de lurasidone a provoqué un retard de croissance fœtale sans signe de tératogénicité. La lurasidone ne s'est pas montrée tératogène chez le rat et le lapin dans des conditions d'exposition comparable ou inférieure à la dose maximale recommandée chez l'homme (148 mg de lurasidone).

Dans l'étude définitive sur la toxicité menée chez de jeunes rats, n'était visible aucune augmentation de la sensibilité des jeunes rats aux effets associés à la lurasidone sur le poids corporel, la consommation d'aliments et les observations cliniques, mais des effets similaires à ceux constatés chez les rats adultes ont été constatés (retards de croissance et de développement et hyperprolactinémie). L'hyperactivité qui était manifeste pour une dose d'au moins 3 mg/kg/jour pendant la période post-traitement a également été rapportée pour d'autres antagonistes des récepteurs D2. Des poids à la naissance ainsi que des poids corporels/prises de poids légèrement inférieurs pendant la période post-natale ont également été observés chez les petits des jeunes rats précédemment traités avec au moins 30 mg/kg/jour. Avec la NOAEL de 3 mg/kg/jour, les expositions à la lurasidone et à la plupart des métabolites étaient inférieures à celles obtenues avec la dose clinique recommandée chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.

La lurasidone était excrétée dans le lait chez la rate pendant la lactation.

Une série de test n'a pas mis en évidence d'effet génotoxique de la lurasidone. Des tumeurs des glandes mammaires et/ou de l'hypophyse ont été observées chez la souris et le rat lors d'études de cancérogénèse, et étaient vraisemblablement dues à l'augmentation des taux de prolactine dans le sang. Ces observations sont courantes lorsqu'on administre des antipsychotiques ayant une activité inhibitrice du récepteur dopaminergique D2 à des rongeurs, et sont considérées comme étant spécifiques aux rongeurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Latuda 18,5 mg, comprimés pelliculés

Noyau

Mannitol (E421)

Amidon pré-gélatinisé

Croscarmellose sodique (E468)

Hypromellose 2910 (E464)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose 2910 (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 8000

Cire de carnauba (E903)

Latuda 37 mg, comprimés pelliculés

Noyau

Mannitol (E421)

Amidon pré-gélatinisé

Croscarmellose sodique (E468)

Hypromellose 2910 (E464)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose 2910 (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 8000

Cire de carnauba (E903)

Latuda 74 mg. comprimés pelliculés

Noyau

Mannitol (E421)

Amidon prégélatinisé

Croscarmellose sodique (E468)

Hypromellose 2910 (E464)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose 2910 (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 8000

Oxyde de fer jaune (E172)

Indigotine (E132)

Cire de carnauba (E903)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les boîtes contiennent 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ou 98 x 1 comprimés dans des plaquettes thermoformées perforées en aluminium/aluminium, en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia 70

00181 Rome

Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Latuda 18.5 mg film-coated tablet
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg film-coated tablet
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg film-coated tablet
EU/1/14/913/015-021

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 Mars 2014

Date du dernier renouvellement : 14 novembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- 181. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

181. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR(s) pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

181. **ÉTIQUETAGE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

181. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Latuda 18,5 mg, comprimés pelliculés
lurasidone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 18,6 mg de lurasidone

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
98 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rome
Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Latuda 18.5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

181. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Latuda 18,5 mg, comprimés
lurasidone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****181. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Latuda 37 mg, comprimés pelliculés
lurasidone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 37,2 mg de lurasidone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
98 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rome
Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Latuda 37 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

181. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Latuda 37 mg, comprimés
lurasidone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

181. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Latuda 74 mg, comprimés pelliculés
lurasidone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 74,5 mg de lurasidone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
98 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rome
Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Latuda 74 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

181. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Latuda 74 mg, comprimés
lurasidone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information du patient

Latuda 18,5 mg, comprimés pelliculés
Latuda 37 mg, comprimés pelliculés
Latuda 74 mg, comprimés pelliculés
lurasidone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Latuda et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Latuda
3. Comment prendre Latuda
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Latuda
6. Contenu de l'emballage et autres informations

181. Qu'est-ce que Latuda et dans quel cas est-il utilisé

Latuda contient une substance active appelée lurasidone et appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques. Il est utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie chez l'adulte (18 ans et plus) et l'adolescent âgé de 13 à 17 ans. La lurasidone agit en bloquant des récepteurs présents dans le cerveau sur lesquels se lient des substances appelées dopamine et sérotonine. La dopamine et la sérotonine sont des neurotransmetteurs (substances qui permettent la communication entre cellules nerveuses) qui sont impliqués dans les symptômes de la schizophrénie. En bloquant ces récepteurs, la lurasidone contribue à normaliser l'activité du cerveau, réduisant les symptômes de la schizophrénie.

La schizophrénie est un trouble qui s'accompagne de symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, des erreurs de jugement, une suspicion inhabituelle, un repli sur soi, des discours et des comportements incohérents et une diminution de l'expression des émotions. Les personnes atteintes de ce trouble peuvent également se sentir déprimées, anxieuses, coupables ou tendues. Ce médicament est utilisé pour atténuer les symptômes de la schizophrénie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Latuda

Ne prenez pas Latuda :

- si vous êtes allergique à la lurasidone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de modifier le taux de lurasidone dans votre sang, tels que :
 - des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques comme l'itraconazole, le kétoconazole (sauf en shampoing), le posaconazole ou le voriconazole
 - des médicaments utilisés pour traiter les infections comme la clarithromycine ou la télithromycine (un antibiotique)

- des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH comme le cobicistat, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir
- des médicaments utilisés pour traiter l'hépatite chronique comme le bocéprevir et le télaprevir
- un médicament pour traiter la dépression, le néfazodone
- un médicament pour traiter la tuberculose, la rifampicine
- des médicaments pour traiter l'épilepsie comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne
- un médicament à base de plante pour traiter la dépression, le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Avertissements et précautions

Il faut parfois compter quelques jours voire quelques semaines pour que le médicament fasse pleinement effet. Contactez votre médecin si vous avez des questions sur ce médicament.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Latuda, ou pendant le traitement, notamment :

- si vous avez des pensées ou des comportements suicidaires
- si vous êtes atteint de la maladie de Parkinson ou de démence
- si on a diagnostiqué chez vous un trouble qui se traduit par une forte fièvre et une raideur musculaire (connu sous le nom de syndrome malin des neuroleptiques) ou si vous avez déjà présenté une rigidité, des tremblements ou des problèmes de mobilité (syndrome extrapyramidal) ou des mouvements anormaux de la langue ou du visage (dyskinésie tardive). Sachez également que ces troubles sont susceptibles d'être causés par ce médicament
- si vous souffrez d'une maladie cardiaque ou êtes traité pour une maladie cardiaque et que cela vous prédispose à une pression artérielle basse, ou si vous avez des antécédents familiaux de rythme cardiaque anormal (y compris d'allongement de l'intervalle QT)
- si vous avez des antécédents de convulsions ou d'épilepsie
- si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de caillots sanguins, car les médicaments traitant la schizophrénie ont été associés à la formation de caillots sanguins
- si vous avez un développement des seins chez l'homme (gynécomastie), un écoulement de lait par le mamelon (galactorrhée), une absence de règles (aménorrhée) ou une dysfonction érectile
- si vous souffrez de diabète ou si vous avez des prédispositions au diabète
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous avez des problèmes de foie
- si votre poids augmente
- si votre pression artérielle chute lorsque vous vous mettez debout pouvant provoquer des évanouissements
- si vous souffrez de dépendance aux opioïdes (traitée par la buprénorphine), douleur intense (traitée par les opioïdes), dépression ou autres affections traitées par des antidépresseurs. L'utilisation de ces médicaments en association avec Latuda peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir « Autres médicaments et Latuda »).

Si vous présentez un de ces troubles, parlez-en à votre médecin. Il pourra décider d'ajuster la dose, de surveiller votre état de santé plus étroitement ou d'arrêter votre traitement par Latuda.

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament à des enfants âgés de moins de 13 ans.

Autres médicaments et Latuda

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela est particulièrement important si vous prenez :

- des médicaments qui agissent également sur le cerveau, car leurs effets pourraient se cumuler avec les effets de Latuda sur votre cerveau et être néfastes

- des médicaments qui font baisser la pression artérielle, car ce médicament peut également faire baisser votre pression artérielle
- des médicaments de la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos (par ex. la lévodopa), car ce médicament pourrait réduire leurs effets
- des médicaments qui contiennent des dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les migraines) ou d'autres médicaments, notamment la terfénadine et l'astémizole (utilisés pour traiter le rhume des foins et d'autres allergies), le cisapride (utilisé pour traiter les problèmes digestifs), le pimozide (utilisé pour traiter les troubles psychiatriques), la quinidine (utilisée pour traiter les troubles cardiaques), le bépripil (utilisé pour traiter les douleurs thoraciques)
- des médicaments qui contiennent de la buprénorphine (utilisée pour traiter la dépendance aux opioïdes) ou des opioïdes (utilisés pour traiter la douleur intense) ou des antidépresseurs tels que le moclobémide, la tranlycypromine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la duloxétine, la venlafaxine, l'amitriptyline, la doxépine ou la trimipramine. Ces médicaments peuvent interagir avec Latuda et vous pouvez ressentir des symptômes tels que des contractions involontaires et rythmiques des muscles, y compris les muscles qui contrôlent le mouvement des yeux, de l'agitation, des hallucinations, un coma, une transpiration excessive, des tremblements, une exagération des réflexes, une augmentation de la tension musculaire ou une température corporelle supérieure à 38 °C. Contactez votre médecin lorsque vous ressentez de tels symptômes.

Si vous prenez un de ces médicaments, informez-en votre médecin. Il pourra décider d'en modifier la dose pendant le traitement par Latuda.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'augmenter le taux de lurasidone dans votre sang :

- le diltiazem (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle)
- l'érythromycine (utilisée pour traiter les infections)
- le fluconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- le vérapamil (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou les douleurs thoraciques).

Les médicaments suivants sont susceptibles de faire baisser le taux de lurasidone dans votre sang :

- l'amprénavir, l'efavirenz, l'étravirine (utilisés pour traiter l'infection par le VIH)
- l'aprépitant (utilisé pour traiter les nausées et les vomissements)
- l'armodafinil, le modafinil (utilisés pour traiter la somnolence)
- le bosentan (utilisé pour traiter l'hypertension ou les ulcères des doigts)
- la nafcilline (utilisée pour traiter les infections)
- la prednisone (utilisée pour traiter les maladies inflammatoires)
- le rufinamide (utilisé pour traiter l'épilepsie).

Si vous prenez un de ces médicaments, informez-en votre médecin. Il pourra décider de modifier la dose de Latuda.

Latuda avec des aliments, des boissons et de l'alcool

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par ce médicament, car cela pourrait entraîner une accumulation néfaste des effets.

Ne consommez pas de jus de pamplemousse pendant le traitement. Le jus de pamplemousse peut altérer le mécanisme d'action de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, sauf si votre médecin l'autorise.

Si votre médecin juge que les bénéfices potentiels du traitement pendant la grossesse justifient les risques potentiels pour l'enfant à naître, il surveillera étroitement l'état de santé de votre enfant après

la naissance car les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés dont les mères ont pris de la lurasidone pendant le dernier trimestre (les trois derniers mois) de la grossesse :

- tremblements, raideur et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, difficultés respiratoires et difficultés à s'alimenter.

Contactez votre médecin si votre enfant développe un de ces symptômes.

On ne sait pas si la lurasidone passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une somnolence, des sensations de vertige et des troubles visuels peuvent survenir pendant le traitement avec ce médicament (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Ne conduisez pas, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vous sachiez que ce médicament n'a pas d'effets négatifs sur vous.

Latuda contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Latuda

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose sera décidée par votre médecin et dépendra de :

- la façon dont vous répondez à la dose
- si vous prenez d'autres médicaments (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Latuda »)
- si vous présentez des problèmes de reins ou de foie.

Adultes (18 ans et plus)

La dose initiale recommandée est de 37 mg une fois par jour.

La dose pourra être augmentée ou diminuée par votre médecin, dans une fourchette de doses comprise entre 18,5 mg et 148 mg une fois par jour. La dose maximale ne doit pas dépasser 148 mg une fois par jour.

Adolescents âgés de 13 à 17 ans

La dose initiale recommandée est de 37 mg de lurasidone une fois par jour.

La dose pourra être augmentée ou diminuée par votre médecin, dans une fourchette de doses comprise entre 37 mg et 74 mg une fois par jour.

Comment prendre Latuda

Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec de l'eau afin de masquer le goût amer. Vous devez prendre ce médicament de façon régulière, à la même heure chaque jour, pour vous en souvenir plus facilement. Vous devez prendre ce médicament avec des aliments ou juste après avoir mangé, car cela favorise l'absorption du médicament par l'organisme et le rend plus efficace.

Si vous avez pris plus de Latuda que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dus, contactez immédiatement votre médecin. Cela pourrait entraîner une somnolence, une fatigue, des mouvements corporels anormaux, des difficultés à se tenir debout et à marcher, une sensation de vertige due à une baisse de la pression artérielle et des battements anormaux du cœur.

Si vous oubliez de prendre Latuda

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante le lendemain de l'oubli. Si vous oubliez deux doses ou plus, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Latuda

Vous perdrez les effets du médicament si vous arrêtez de le prendre. Vous ne devez pas arrêter le traitement, sauf si votre médecin vous le demande, car vos symptômes pourraient revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de survenue de l'un des symptômes suivants, contactez immédiatement un médecin :

- Réaction allergique sévère se traduisant par de la fièvre, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée et parfois une chute de la pression artérielle (hypersensibilité). Ces réactions sont communes (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- une éruption grave de cloques affectant la peau, la bouche, les yeux et les organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson). Cette réaction est observée à une fréquence indéterminée
- fièvre, sudation, rigidité musculaire, et altération de la conscience. Ces symptômes pourraient être caractéristiques d'un syndrome malin des neuroleptiques. Ces réactions sont rares (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- caillots sanguins dans les veines, notamment dans les jambes (qui peuvent se traduire par un gonflement, une douleur ou une rougeur au niveau de la jambe), pouvant migrer jusqu'aux poumons par les vaisseaux sanguins et causer une douleur à la poitrine et des difficultés à respirer. En cas de survenue de l'un de ces symptômes, contactez immédiatement un médecin.

Les effets indésirables suivants peuvent également survenir chez l'adulte :

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- sentiment d'agitation et incapacité à rester immobile
- nausées (mal de cœur)
- insomnie.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Parkinsonisme : ce terme médical décrit de nombreux symptômes qui incluent : une augmentation de la sécrétion de salive ou une bouche humide, un écoulement de salive, des mouvements saccadés en pliant les membres, des mouvements lents, limités ou anormaux du corps, une absence d'expression du visage, une tension musculaire, une raideur de la nuque, une raideur musculaire, une démarche à petits pas, en traînant les pieds ou précipitée, et une absence de mouvements normaux des bras en marchant, un clignement persistant des yeux en réponse à un tapotement sur le front (réflexe anormal)
- difficultés à parler, mouvements musculaires anormaux ; une association de symptômes appelée syndrome extrapyramidal qui se traduit généralement par des mouvements musculaires inhabituels, involontaires et sans but
- rythme cardiaque élevé
- augmentation de la pression artérielle
- sensations de vertige
- spasmes musculaires et raideur musculaire
- nausées, vomissements

- diarrhée
- douleurs dorsales
- éruption cutanée et démangeaisons
- indigestion
- bouche sèche ou salivation excessive
- douleur abdominale
- somnolence, fatigue, agitation et anxiété
- prise de poids
- augmentation de la créatine phosphokinase (une enzyme musculaire) détectée par des analyses de sang
- augmentation de la créatinine (un indicateur du fonctionnement de vos reins) détectée par des analyses de sang
- diminution de l'appétit.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- troubles de l'élocution
- cauchemars
- difficultés à avaler
- irritation de la paroi de l'estomac
- anxiété soudaine
- convulsions
- douleur à la poitrine
- douleurs musculaires
- perte de conscience temporaire
- sensation d'étourdissement
- impulsions nerveuses anormales dans le cœur
- ralentissement des battements du cœur
- douleurs articulaires
- difficultés à marcher
- posture rigide
- augmentation des taux de prolactine dans le sang, des taux de glucose dans le sang (sucre dans le sang), de certaines enzymes du foie, détectée par des analyses de sang
- chute de la pression artérielle au moment de se lever pouvant provoquer un évanouissement
- rhume
- bouffées de chaleur
- vision trouble
- sueurs
- douleur en urinant
- mouvements incontrôlables de la bouche, de la langue et des membres (dyskinésie tardive)
- faible taux de sodium dans le sang pouvant provoquer une fatigue et une confusion, des contractures musculaires, des crises convulsives et un coma (hyponatrémie)
- manque d'énergie (léthargie)
- gaz (flatulence)
- douleurs cervicales
- problèmes d'érection
- règles douloureuses ou absence de règles
- diminution des taux de globules rouges (qui transportent l'oxygène dans le corps).

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- rhabdomyolyse, c'est-à-dire rupture des fibres musculaires, qui entraîne la libération du contenu des fibres musculaires (la myoglobine) dans le sang, et se traduit par une douleur musculaire, des vomissements, une confusion, des battements et un rythme cardiaques anormaux et parfois une coloration sombre des urines
- augmentation des éosinophiles (un type de globules blancs)

- gonflement sous la peau (angioœdème).
- automutilation
- accident vasculaire cérébral
- insuffisance rénale
- diminution des taux de globules blancs (qui servent à combattre les infections).
- douleur au niveau des seins, sécrétion de lait par les seins
- mort subite.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- diminution des taux d'un sous-groupe de globules blancs (neutrophiles)
- troubles du sommeil
- les nouveau-nés peuvent présenter les symptômes suivants : agitation, augmentation ou diminution du tonus musculaire, tremblements, somnolence, difficultés à respirer ou à s'alimenter
- accroissement mammaire anormal.

Chez les personnes âgées souffrant de démence, une légère augmentation du nombre de décès a été rapportée chez les personnes traitées par des médicaments contre la schizophrénie, en comparaison aux personnes qui ne prenaient pas ces médicaments.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir chez l'adolescent :

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- sentiment d'agitation et incapacité à rester immobile
- céphalée
- somnolence
- nausées (mal de cœur).

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diminution ou augmentation de l'appétit
- rêves étranges
- difficulté à dormir, stress, agitation, anxiété et irritabilité
- faiblesse physique, fatigue
- dépression
- trouble psychotique : ce terme médical décrit de nombreuses maladies mentales qui entraînent un raisonnement et des perceptions étranges ; les personnes souffrant de psychose perdent le contact avec la réalité
- symptômes de schizophrénie
- difficulté d'attention
- sensation d'étourdissement
- mouvements involontaires inhabituels (dyskinésie)
- tonus musculaire anormal, notamment torticolis et déviation involontaire des yeux vers le haut
- parkinsonisme : ce terme médical décrit de nombreux symptômes qui incluent : une augmentation de la sécrétion de salive ou une bouche humide, un écoulement de salive, des mouvements saccadés en pliant les membres, des mouvements lents, limités ou anormaux du corps, une absence d'expression du visage, une tension musculaire, une raideur de la nuque, une raideur musculaire, une démarche à petits pas, en traînant les pieds ou précipitée, et une absence de mouvements normaux des bras en marchant, un clignement persistant des yeux en réponse à un tapotement sur le front (réflexe anormal)
- rythme cardiaque élevé
- difficulté à aller à la selle (constipation)
- bouche sèche ou salivation excessive
- nausées, vomissements
- transpiration
- rigidité musculaire

- problèmes d'érection
- augmentation de la créatine phosphokinase (une enzyme musculaire) détectée par des analyses de sang
- augmentation de la prolactine sanguine (une hormone) détectée par des analyses sanguines
- prise ou perte de poids.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- hypersensibilité
- rhume, nasopharyngite
- baisse d'activité de la thyroïde, inflammation de la thyroïde
- comportement agressif, comportement impulsif
- apathie
- état confusionnel
- état dépressif
- séparation des processus mentaux habituels (dissociation)
- hallucinations (auditives ou visuelles)
- idées de meurtre
- difficulté à dormir
- augmentation ou diminution du désir sexuel
- manque d'énergie
- variations de l'état mental
- pensées obsessionnelles
- sentiment d'anxiété aiguë et invalidante (crise de panique)
- mouvements involontaires et sans but (hyperactivité psychomotrice)
- hyperactivité des muscles du corps (hyperkinésie), incapacité à rester tranquille (agitation)
- besoin incontrôlable de bouger les jambes (syndrome des jambes sans repos), mouvements incontrôlables de la bouche, de la langue et des membres (dyskinésie tardive)
- troubles du sommeil
- pensées suicidaires délibérées
- pensées étranges
- instabilité (sensation d'étourdissement)
- alteration du goût
- troubles de la mémoire
- sensation cutanée inhabituelle (paresthésie)
- sensation d'un bandeau enserrant la tête (céphalée de tension), migraine
- difficulté à faire la mise au point, vision trouble
- augmentation de la sensibilité de l'ouïe
- palpitations, altérations du rythme cardiaque
- chute de la pression artérielle au moment de se lever pouvant provoquer un évanouissement
- augmentation de la pression artérielle
- douleur ou gêne abdominale
- absence ou diminution de la sécrétion de salive
- diarrhée
- indigestion
- lèvres sèches
- mal de dent
- absence partielle ou totale de pilosité, pilosité anormale
- rash, urticaire
- spasmes et raideur musculaires, douleurs musculaires
- douleurs articulaires, douleurs aux bras et aux jambes, douleur de la mâchoire
- présence de bilirubine dans les urines, présence de protéines dans les urines, un marqueur de la fonction rénale
- douleur ou difficulté à la miction, miction fréquente, affection rénale
- dysfonction sexuelle

- difficulté à éjaculer
- augmentation de la taille des seins, douleur au niveau des seins, sécrétion de lait par les seins
- absence de règles ou règles irrégulières
- bruits et mouvements incontrôlés (syndrome de la Tourette)
- frissons
- difficultés à marcher
- malaise
- douleur à la poitrine
- fièvre
- surdosage intentionnel
- effets sur la fonction thyroïdienne, détectés par des analyses de sang
- augmentation du cholestérol dans le sang, augmentation des triglycérides dans le sang, diminution de la lipoprotéine de haute densité, diminution de la lipoprotéine de basse densité, détectées par des analyses de sang
- augmentation de la glycémie (sucre dans le sang), augmentation de l'insuline dans le sang, augmentation de certaines enzymes du foie (un marqueur de la fonction hépatique), détectées par des analyses de sang
- augmentation ou diminution de la testostérone dans le sang, augmentation de la thyroïdostimuline dans le sang, détectées par des analyses de sang
- altérations de l'électrocardiogramme
- diminution de l'hémoglobine, baisse des taux de globules blancs (qui luttent contre l'infection) détectées par des analyses de sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le site internet suivant : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Latuda

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Latuda

- La substance active est la lurasidone.
Chaque comprimé de 18,5 mg contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 18,6 mg de lurasidone.
Chaque comprimé de 37 mg contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 37,2 mg de lurasidone.
Chaque comprimé de 74 mg contient du chlorhydrate de lurasidone équivalent à 74,5 mg de lurasidone.

- Les autres composants sont : mannitol, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, hypromellose 2910, stéarate de magnésium (E470b), dioxyde de titane (E171), macrogol, oxyde de fer jaune (E172) (dans les comprimés de 74 mg), indigotine (E132) (dans les comprimés de 74 mg) et cire de carnauba (E903).

Comment se présente Latuda et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Latuda 18,5 mg sont ronds, de couleur blanche à blanc cassé, et sont gravés « LA ».
- Les comprimés pelliculés de Latuda 37 mg sont ronds, de couleur blanche à blanc cassé, et sont gravés « LB ».
- Les comprimés pelliculés de Latuda 74 mg sont ovales, de couleur vert pâle, et sont gravés « LD ».

Les comprimés pelliculés de Latuda sont disponibles en boîtes de 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ou 98 x 1 comprimés pelliculés, et sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées perforées en aluminium/aluminium, en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rome
Italie

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/ Portugal/ 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	Portugal/ 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
Portugal 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.