

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete
Latuda 37 mg filmom obložene tablete
Latuda 74 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 18,6 mg lurasidona.

Latuda 37 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 37,2 mg lurasidona.

Latuda 74 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 74,5 mg lurasidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele, filmom obložene okrugle tablete promjera 6 mm s utisnutim „LA“

Latuda 37 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele, filmom obložene okrugle tablete promjera 8 mm s utisnutim „LB“

Latuda 74 mg filmom obložene tablete

Blijedo zelene, filmom obložene ovalne tablete veličine 12 mm x 7 mm s utisnutim „LD“

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Latuda je indicirana za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 13 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasla populacija

Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno. Nije potrebna početna titracija doze. Lijek je učinkovit u rasponu doza od 37 do 148 mg jednom dnevno. Povećanje doze treba se zasnivati na liječničkoj procjeni i vidljivom kliničkom odgovoru. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 148 mg.

U bolesnika koji uzimaju dozu veću od 111 mg jednom dnevno i prekinu liječenje na dulje od 3 dana, liječenje treba ponovno započeti dozom od 111 mg jednom dnevno i titrirati na više do optimalne doze. Za sve ostale doze liječenje se može nastaviti prethodnom dozom bez potrebe titracije na više doze.

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno. Nije potrebna početna titracija doze. Lijek je učinkovit u rasponu doza od 37 do 74 mg jednom dnevno. Povećanje doze treba se zasnivati na liječničkoj procjeni i vidljivom kliničkom odgovoru. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 74 mg. Lurasidon u djece treba propisati stručnjak za pedijatrijsku psihijatriju.

Prilagodba doze zbog interakcija

Preporučuje se početna doza od 18,5 mg, a najviša doza lurasidona ne smije preći 74 mg jednom dnevno u kombinaciji s umjerenim CYP3A4 inhibitorima. Prilagodba doze lurasidona može biti neophodna u kombinaciji s blagim ili umjerenim CYP3A4 induktorima (vidjeti dio 4.5). Za jake inhibitore i induktore CYP3A4 vidjeti dio 4.3.

Zamjena jednog antipsihotičkog lijeka drugim

Zbog razlika u farmakodinamičkim i farmakokinetičkim profilima među lijekovima s antipsihotičkim učinkom, potreban je nadzor kliničara kad se prijelaz na drugi antipsihotički lijek smatra medicinski prikladnim.

Starije osobe

Preporučeno doziranje za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl) ≥ 80 ml/min) isto je kao i za odrasle s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, budući da stariji bolesnici mogu imati smanjenu bubrežnu funkciju, može biti potrebno prilagođavanje doze ovisno o funkcionalnom stanju njihovih bubrega (vidjeti pod „Oštećenje bubrega“ u nastavku).

Podaci o liječenju starijih osoba višim dozama lurasidona su ograničeni. Nema podataka o liječenju starijih osoba lurasidonom od 148 mg. Potreban je oprez ako se bolesnici u dobi ≥ 65 godina liječe višim dozama lurasidona.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lurasidona u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. U bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina (CrCl) ≥ 30 i < 50 ml/min), teškim bubrežnim oštećenjem ($\text{CrCl} > 15$ i < 30 ml/min) i završnim stadijem bubrežne bolesti kod kojih je $\text{CrCl} < 15$ ml/min), preporučena početna doza je 18,5 mg, dok najviša doza ne smije prelaziti 74 mg jednom dnevno. Lurasidon se ne smije koristiti u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti, osim ako potencijana korist ne nadjačava potencijalni rizik. Ako se koristi kod završnog stadija bubrežne bolesti, savjetuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze lurasidona u bolesnika s blagim oštećenjem jetre. Prilagodba doze preporučuje se u bolesnika s umjerenim (Child Pugh stadij B) i teškim (Child Pugh stadij C) oštećenjem jetre. Preporučena početna doza je 18,5 mg. Najviša dnevna doza u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ne smije prekoračiti 74 mg dnevno, a u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ne smije prekoračiti 37 mg jednom dnevno.

Način primjene

Latuda filmom obložene tablete primjenjuju se peroralno, uzimanjem jednom dnevno uz obrok. Ako se uzimaju bez hrane, očekuje se da će izloženost lurasidonu biti značajno niža u usporedbi s onom kada se uzima s hranom (vidjeti dio 5.2).

Latuda tablete trebaju se progutati cijele, kako bi se prikrrio gorki okus. Latuda tablete trebaju se uzimati svaki dan u isto vrijeme radi bolje suradljivosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istovremena primjena jakih CYP3A4 inhibitora (npr. boceprevira, klaritromicina, kobicistata, indinavira, itrakonazola, ketokonazola, nefazodona, nelfinavira, posakonazola, ritonavira, sakvinavira, telaprevira, telitromicina, vorikonazola) i jakih CYP3A4 induktora (npr.

karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina, gospine trave (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja antipsihoticima, do poboljšanja bolesnikovog kliničkog stanja može proći od par dana do nekoliko tjedana. Bolesnici trebaju biti pažljivo praćeni tijekom ovog razdoblja.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihičkim bolestima i u nekim slučajevima zabilježena je rano nakon započinjanja ili promjene antipsihotika u terapiji. Uz liječenje antipsihoticima, visokorizične bolesnike treba pažljivo nadgledati.

Parkinsonova bolest

Ako se propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, antipsihotici mogu pogoršati osnovne simptome postojećeg parkinsonizma. Liječnici stoga trebaju procijeniti odnos rizika naspram koristi kada lurasidon propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Lijekovi s osobinama antagonista dopaminskih receptora povezani su s ekstrapiramidnim nuspojavama uključujući rigidnost, tremor, lice poput maske, distoniju, curenje sline, pognuto držanje tijela i promijenjeni hod. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa shizofrenijom, nastanak ekstrapiramidnih simptoma bio je povećan kod bolesnika liječenih lurasidonom u usporedbi s placebom.

Tardivna diskinezija

Lijekovi s osobinama antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije koju karakteriziraju ritmički nevoljni pokreti, naročito jezika i/ili lica. Ukoliko se pojave simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prestanak davanja svih antipsihotika, uključujući i lurasidon.

Kardiovaskularni poremećaji/produženje QT intervala

Potreban je povećani oprez kad se lurasidon propisuje bolesnicima koji boluju od kardiovaskularnih bolesti ili s obiteljskom anamnezom produženog QT intervala, hipokalemijom i u istovremenoj primjeni s drugim lijekovima za koje se smatra da produžuju QT interval.

Epileptički napadaji

U bolesnika s anamnezom epileptičkih napadaja ili drugih stanja koja mogu potencijalno smanjiti konvulzivni prag, lurasidon treba koristiti oprezno.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Uz lurasidon, zabilježen je nastanak neuroleptičkog malignog sindroma, karakteriziran hipertermijom, rigidnošću mišića, autonomnom nestabilnošću, promijenjenom svijješću i povišenim razinama serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni simptomi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. U ovom slučaju, liječenje lurasidonom mora biti prekinuto.

Stariji bolesnici s demencijom

Lurasidon nije ispitivan na starijim bolesnicima s demencijom.

Ukupni mortalitet

U meta-analizi 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja, stariji bolesnici s demencijom liječeni s drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin, imali su povećani rizik smrtnosti u usporedbi s placebom.

Cerebrovaskularni incidenti

Približno 3 puta veći rizik cerebrovaskularnih nuspojava viđen je u randomiziranim placebo-kontroliranim kliničkim istraživanjima u populaciji s demencijom s nekim od atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećani rizik ne može se isključiti ni kod drugih antipsihotika ili drugih populacija bolesnika. Lurasidon treba koristiti s oprezom u starijih bolesnika s demencijom koji imaju rizične faktore za moždani udar.

Venska tromboembolija

Slučajevi venske tromboembolije (VTE) zabilježeni su s antipsihoticima. Budući da se bolesnici liječeni antipsihoticima često prikazuju sa stečenim rizičnim faktorima za VTE, svi mogući rizični faktori za VTE moraju biti identificirani prije i tijekom liječenja lurasidonom, kao i poduzete odgovarajuće preventivne mjere.

Hiperprolaktinemija

Lurasidon povećava razinu prolaktina zbog antagonističkog djelovanja na dopaminske D2 receptore. Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima povišenog prolaktina poput ginekomastije, galaktoreje i erektilne disfunkcije. Bolesnike treba uputiti da zatraže liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma.

Povećanje tjelesne težine

Kod korištenja atipičnih antipsihotika zabilježeno je povećanje tjelesne težine. Preporučuje se kliničko praćenje tjelesne težine.

Hiperglikemija

U kliničkim istraživanjima s lurasidonom prijavljeni su rijetki slučajevi nuspojava povezani s glukozom, npr. povećanje glukoze u krvi. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje u bolesnika s dijabetesom kao i u bolesnika s faktorima rizika za razvoj diabetes mellitusa.

Ortostatska hipotenzija/sinkopa

Lurasidon može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, moguće zbog njegovog antagonističkog djelovanja na $\alpha 1$ -adrenergičke receptore. Kod bolesnika osjetljivih na hipotenziju potrebno je praćenje vitalnih ortostatskih znakova.

Interakcije sa sokom od grejpa

Tijekom liječenja lurasidonom treba izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Latuda i drugih serotoninergičkih lijekova, kao što su buprenorfin/opioidi, inhibitori monoaminoooksidaze (MAO), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi, može dovesti do serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (vidjeti dio 4.5).

Ako je istodobno liječenje drugim serotoninergičkim lijekovima klinički opravdano, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, osobito na početku liječenja i pri povećanjima doza. Simptomi serotoninetskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome. Ako se posumnja na serotoniniski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Kao lijek koji djeluje prvenstveno na središnji živčani sustav, lurasidon treba koristiti s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju centralno i s alkoholom.

Oprez se preporučuje kada se lurasidon propisuje s lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval, npr. skupina IA antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid) i skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol), neki antihistaminici, neki drugi antipsihotici i neki antimalarici (npr. meflokin).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Latuda s drugim serotoninergičkim lijekovima, kao što su buprenorfin/opioidi, inhibitori monoamino oksidaze (MAO), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalin (SNRI) ili triciklički antidepresivi, zbog povećanog rizika od serotoninetskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Istovremena primjena lurasidona i soka od grejpa nije ispitana. Sok od grejpa inhibira CYP3A4 i može povećati serumsku koncentraciju lurasidona. Sok od grejpa treba izbjegavati tijekom liječenja lurasidonom.

Potencijal drugih lijekova za utjecaj na lurasidon

Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 oboje pridonose farmakodinamičkom djelovanju putem dopaminergijskih i serotoninergičkih receptora. Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 se primarno metaboliziraju preko CYP3A4.

CYP3A4 inhibitori

Lurasidon je kontraindiciran s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena lurasidona s jakim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom rezultira 9 puta većom izloženosti lurasidonu i 6 puta njegovom aktivnom metabolitu ID-14283.

Istodobna primjena lurasidona i posakonazola (jaki inhibitor CYP3A4) rezultirala je otprilike 4 – 5 puta većom izloženosti lurasidonu. Postojani učinak posakonazola na izloženost lurasidonu opažen je do 2 – 3 tjedna nakon prekida istodobne primjene posakonazola.

Istovremena primjena lurasidona s lijekovima koji umjereno inhibiraju CYP3A4 (npr. diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) može povećati izloženost lurasidonu. Procjenjuje se da umjereni CYP3A4 inhibitori rezultiraju s 2-5 puta povećanom izloženosti CYP3A4 supstrata.

Istovremena primjena lurasidona s diltiazemom (formulacija sa sporim oslobađanjem), umjerenim inhibitorom CYP3A4, rezultira 2,2 puta većom izloženosti lurasidonu i 2,4 puta ID-14283 (vidjeti dio 4.2). Primjena diltiazema u formulaciji s trenutnim oslobađanjem može rezultirati većim povećanjem izloženosti lurasidonu.

CYP3A4 induktori

Lurasidon je kontraindiciran s jakim CYP3A4 induktorima (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*)) (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena lurasidona s jakim CYP3A4 induktorom rifampicinom rezultirala je 6 puta manjom izloženošću lurasidonu.

Može se očekivati da će istovremena primjena lurasidona s blagim CYP3A4 induktorima (npr. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) ili umjerenim CYP3A4 induktorima (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) izazvati < 2 puta smanjenu izloženost lurasidonu tijekom istovremene primjene, kao i do 2 tjedna nakon što se iz liječenja isključe blagi ili umjereni induktori CYP3A4.

Kad se lurasidon primjenjuje s blagim ili umjerenim CYP3A4 induktorima, potrebno je pomno nadzirati djelotvornost lurasidona i može biti potrebno prilagoditi dozu.

Transporteri

Lurasidon je *in vitro* supstrat za P-gp i BCRP, a nejasno je kakvo je značenje toga *in vivo*. Istovremena primjena lurasidona s P-gp i BCRP inhibitorima može povećati izloženost lurasidonu.

Potencijal lurasidona za djelovanje na druge lijekove

Istovremena primjena lurasidona s midazolamom, osjetljivim supstratom za CYP3A4, rezultirala je < 1,5 puta povećanjem u izloženosti midazolamu. Preporučuje se praćenje kada se lurasidon i supstrati za CYP3A4 poznati po uskom terapijskom indeksu (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimizid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) primjenjuju zajedno.

Istovremena primjena lurasidona s digoksinom (P-gp supstratom) nije povećavala izloženost digoksinu i tek je blago povećavala C_{max} (1,3 puta) pa se zbog toga smatra da se lurasidon može davati istovremeno s digoksinom. Lurasidon *in vitro* inhibira efluks transporter P-gp te se kliničko značenje inhibicije crijevnog P-gp ne može isključiti. Istovremena primjena P-gp supstrata dabigatran eteksilata može rezultirati povećanim koncentracijama dabigatrana u plazmi.

Lurasidon *in vitro* inhibira efluks transporter BCRP te se kliničko značenje inhibicije crijevnog BCRP ne može isključiti. Istovremena primjena BCRP supstrata može rezultirati povećanjem koncentracije tih supstrata u plazmi.

Istovremena primjena lurasidona s litijem upućuje na klinički zanemariv utjecaj litija na farmakokinetiku lurasidona, stoga nije potrebna prilagodba doze lurasidona kada se daje istovremeno s litijem. Lurasidon ne utječe na koncentraciju litija.

Kliničko ispitivanje interakcija lijeka istraživalo je učinak lurasidona kod bolesnika koji su uzimali oralne kombinirane kontraceptive uključujući norgestimat i etinilestradiol, indicirajući da lurasidon nije imao klinički ni statistički značajne učinke na farmakokinetiku kontraceptiva ili razinu globulina na kojeg se vežu spolni hormoni (SHBG; *sex hormone binding globulin*). Stoga se lurasidon može primjenjivati istovremeno s oralnim kontraceptivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lurasidona u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o trudnoći, embrionalnom/fetalnom razvoju, porođaju i postnatalnom razvoju (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Lurasidon se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je to izričito neophodno.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući lurasidon) tijekom trećeg trimestra trudnoće ima rizik nuspojava uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome apstinencije koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Zabilježeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, pospanost, poremećaji disanja ili poremećaj hranjenja. Zbog toga, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Lurasidon se izlučuje u mlijeku štakorica tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se lurasidon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Kod žena koje uzimaju lurasidon, dojenje se preporučuje samo ako potencijalna korist liječenja nadmašuje potencijalni rizik za dijete.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su brojne učinke na plodnost, većinom povezane s povišenjem prolaktina, što se ne smatra bitnim za reprodukciju kod ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lurasidon ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da ne koriste opasne strojeve, uključujući motorna vozila i bicikle, dok se ne uvjere da lurasidon ne utječe negativno na njih (vidjeti dio 4.8).

U pogledu ovog upozorenja i cestovne sigurnosti, iako adolescenti možda nisu dovoljno stari da upravljaju vozilom, mogli bi upravljati biciklom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lurasidona procjenjivana je s dozama od 18,5 -148 mg u kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa shizofrenijom liječenih do 52 tjedna i nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće nuspojave lijeka ($\geq 10\%$) bile su akatizija, mučnina i nesanica.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave na lijek temeljene na objedinjenim podacima prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim izrazima su navedene niže u Tablici 1. Incidencija nuspojava na lijek prijavljenih u kliničkim ispitivanjima tabelirana je prema kategoriji učestalosti. Koriste se sljedeći pojmovi i učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave na lijek temeljene na objedinjenim podacima za odrasle

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			nazofaringitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija	eoziñofilija leukopenija	neutropenija** **
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost			

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine smanjenje teka	povećanje glukoze u krvi hiponatremija		
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	agitacija anksioznost nemir	noćne more katatonija napadaj panike	suicidalno ponašanje	poremećaj spavanja****
Poremećaji živčanog sustava	akutizacija	somnolencija* parkinsonizam* omaglica distonija*** diskinezija	letargija dizartrija tardivna diskinezija sinkopa konvulzije	neuroleptički maligni sindrom (NMS) cerebrovaskularni incidenti	
Poremećaji oka			zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta			vrtoглаvica		
Srčani poremećaji		tahikardija	angina pectoris atrioventrikularni blok prvog stupnja bradikardija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija ortostatska hipotenzija navale vrućine povećanje krvnog tlaka		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	proljev povraćanje dispepsija povećano lučenje slina suha usta bol u gornjem dijelu abdomena želučana nelagoda	flatulencija disfagija gastritis		
Poremećaji jetre i žuči			povećanje alanin aminotransferaze		

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip pruritus	hiperhidroza	angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima ukočenost mišićno-koštanog sustava	ukočenost zglobova mialgija bol u vratu	rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povećanje serumskog kreatinina	dizurija	zatajenje bubrega	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					apstinencijski sindrom kod novorođenčeta (vidjeti 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			povećanje prolaktina u krvi erektilna disfunkcija amenoreja dismenoreja	bol u dojčkama galaktoreja	povećanje dojki****
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	smetnje hoda	iznenadna smrt	
Pretrage		povećanje kreatin fosfokinaze u krvi			

*Pospanost obuhvaća nuspojave pod sljedećim nazivima: hipersomnija, hipersomnolencija, sedacija i somnolencija.

**Parkinsonizam obuhvaća nuspojave pod sljedećim nazivima: bradikinezija, „rigiditet zupčanika“, slinjenje, ekstrapiramidni poremećaji, hipokinezija, mišićna ukočenost, parkinsonizam, psihomotorna retardacija i tremor.

***Distonija obuhvaća nuspojave pod sljedećim nazivima: distonija, okulogirna kriza, oromandibularna distonija, spazam jezika, tortikolis i trizmus.

****Nuspojave zabilježene u kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima faze 2 i 3; incidencija pojavljivanja ovih nuspojava je preniska za procjenu učestalosti.

Tablica 2: Nuspojave za adolescente

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznat a učestalost
Infekcije i infestacije			nazofaringitis rinitis		

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
			infekcija gornjih dišnih putova		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija (uključujući povećanje prolaktina u krvi)	autoimuni tireoiditis hiperandrogenizam hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjenje teka povećanje teka	hiperinulinemija		
Psihijatrijski poremećaji		abnormalni snovi agitacija anksioznost depresija nesanica psihotični poremećaj shizofrenija napetost	agresija apatija konfuzno stanje depresivno raspoloženje disocijacija halucinacije (slušne) halucinacije (vidne) homicidalne misli impulzivno ponašanje početna nesanica smanjenje libida povećanje libida bezvoljnost promjene mentalnog stanja opsesivne misli napad panike psihomotorna hiperaktivnost nemir poremećaj spavanja suicidalne misli terminalna nesanica abnormalno razmišljanje		
Poremećaji živčanog sustava	akatizija glavobolja somnolencija *	poremećaj pažnje omaglica diskinezija distonija*** parkinsonizam**	posturalna omaglica disgeuzija hiperkinezija oštećenje pamćenja migrena parestezija		

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
			psihomotorna hiperaktivnost sindrom nemirnih nogu tardivna diskinezija tenzijska glavobolja		
Poremećaji oka			poremećaj akomodacije zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta			hiperakuzija		
Srčani poremećaji		tahikardija	palpitacije supraventrikularne ekstrasistole		
Krvožilni poremećaji			ortostatska hipotenzija hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			orofaringealna bol dispneja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	konstipacija suha usta povećano lučenje slina povraćanje	nelagoda u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena aptijalizam dijareja dispepsija suhe usne zubobolja		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza	alopecija abnormalan rast dlaka osip urtikarija		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		rigidnost mišića	artralgija napetost mišića ukočenost mišićno-koštanog sustava mialgija bol u ekstremitetima bol u čeljusti		

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			bilirubinurija dizurija poremećaj mokrenja poliurija proteinurija poremećaj funkcije bubrega		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija	amenoreja bol u dojčkama poremećaj ejakulacije galaktoreja ginekomastija neredovita menstruacija oligomenoreja seksualna disfunkcija		
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji			Touretteov poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija umor iritabilnost	zimica smetnje hoda malaksalost bol u prsnom košu koja nije povezana sa srčanim tegobama pireksija		
Pretrage		povećanje kreatin fosfokinaze u krvi povećanje C-reaktivnog proteina smanjenje tjelesne težine povećanje tjelesne težine	povećanje alanin aminotransferaze pozitivna antitireoidna protutijela povećanje aspartat aminotransferaze smanjenje alkalne fosfataze u krvi povećanje alkalne fosfataze u krvi povećanje kolesterola u krvi povećanje glukoze u krvi povećanje inzulina u krvi smanjenje testosterona u krvi povećanje hormona koji stimulira štitnjaču u krvi		

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
			povećanje triglicerida u krvi skraćivanje PR-interval na elektrokardiogram u smanjenje hemoglobina smanjenje lipoproteina visoke gustoće smanjenje lipoproteina niske gustoće		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			namjerno predoziranje		

*Somnolencija obuhvaća sljedeće nuspojave primijećene u adolescenata: hipersomniju, sedaciju i somnolenciju.

**Parkinsonizam obuhvaća sljedeće nuspojave primijećene u adolescenata: „rigiditet zupčanika“, ekstrapiramidni poremećaj, hipokineziju, parkinsonizam i tremor.

***Distonija obuhvaća sljedeće nuspojave primijećene u adolescenata: distoniju, okulogirnu krizu i tortikolis.

Opis odabranih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su klinički ozbiljni slučajevi kožnih i drugih reakcija preosjetljivosti povezanih s liječenjem lurasidonom, uključujući i slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma.

Događaji od važnosti za skupinu lijeka

Ekstrapiramidni simptomi (EPS): U kratkotrajnim placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih, incidencija prijavljenih događaja povezanih s EPS, ne ubrajajući akatiziju i nemir, bila je 13,5% u ispitanika liječenih lurasidonom, naspram 5,8% onih liječenih placebom. Incidencija akatizije u ispitanika liječenih lurasidonom bila je 12,9%, prema 3,0% u ispitanika na placebo. U kratkotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u adolescenata, incidencija prijavljenih događaja povezanih s EPS, ne ubrajajući akatiziju, bila je 5,1% u ispitanika liječenih lurasidonom, naspram 1,8% onih liječenih placebom. Incidencija akatizije u ispitanika liječenih lurasidonom bila je 8,9%, prema 1,8% u ispitanika na placebo.

Distonija: Simptomi distonije, produženih abnormalnih kontrakcija mišićnih skupina, mogu se pojaviti u osjetljivih pojedinaca tijekom prvih par dana liječenja. Simptomi distonije uključuju: spazam vratnih mišića, koji ponekad napreduje do stezanja grla, otežanog gutanja, otežanog disanja i/ili protruzije jezika. Premda se ovi simptomi mogu javiti pri malim dozama, oni se događaju puno češće i s većom težinom, većom potencijom i u većim dozama prve generacije antipsihotika. Povećani rizik akutne distonije uočen je u muškaraca i u mlađim dobnim skupinama.

Venska tromboembolija: Slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze prijavljeni su s antipsihoticima. Frekvencija je nepoznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za lurasidon, stoga treba započeti s odgovarajućim potpornim mjerama, a pažljivi nadzor i praćenje treba nastaviti sve dok se bolesnik ne oporavi. Kardiovaskularno praćenje treba započeti odmah, uključujući kontinuirano EKG praćenje zbog mogućih aritmija. Ako se primjenjuje antiaritmijaska terapija, dizopiramid, prokainamid i kinidin nose teoretski rizik produženja QT intervala ukoliko se primjene u bolesnika koji su akutno predozirani lurasidonom. Slično, alfa-blokirajuće djelovanje bretilija može biti aditivno onom lurasidona, rezultirajući problemima s hipotenzijom.

Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama. Ne smiju se koristiti adrenalin i dopamin, kao ni drugi simpatomimetici s beta agonističkim djelovanjem, budući da beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u slučaju alfa blokade inducirane lurasidonom. U slučaju teških ekstrapiramidnih simptoma, treba primijeniti antikolinergike.

Preporučuje se ispiranje želuca (nakon intubacije ukoliko je bolesnik bez svijesti) i primjena aktivnog ugljena zajedno s laksativom.

Mogućnost stanja smanjene svijesti, epileptičkih napadaja ili distoničke reakcije glave i vrata nakon predoziranja mogu izazvati rizik od aspiracije kod inducirane povraćanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, antipsihotici. ATK oznaka: N05AE05

Mehanizam djelovanja

Lurasidon je selektivni blokator učinaka dopamina i monoamina. Lurasidon se veže snažno na dopaminske D2- i serotoninske 5-HT_{2A} i 5-HT₇-receptore s visokim afinitetom vezanja od 0,994; 0,47; odnosno 0,495 nM. On također blokira α _{2c}-adrenergičke receptore i α _{2a}-adrenergičke receptore s afinitetom vezanja od 10,8; odnosno 40,7 nM. Lurasidon također pokazuje djelomični agonizam na 5HT-1A receptore s afinitetom vezanja od 6,38 nM. Lurasidon se ne vezuje na histaminergičke ili muskarinske receptore.

Mehanizam djelovanja manje aktivnog metabolita lurasidona ID-14283 sličan je onom lurasidona.

Pozitronskom emisijskom tomografijom detektirano je da je lurasidon, primijenjen u dozama u rasponu od 9 do 74 mg u zdravih ispitanika, izazvao o dozi ovisno smanjenje vezanja ¹¹C-rakloprida, liganda D2/D3 receptora, u kaudatumu, putamenu i ventralnom strijatumu.

Farmakodinamički učinci

U glavnim kliničkim ispitivanjima djelotvornosti, lurasidon je primjenjivan u dozama od 37-148 mg lurasidona.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lurasidona u liječenju shizofrenije dokazana je u pet multicentričnih, placebom kontroliranih, dvostruko slijepih, 6-tjednih ispitivanja u ispitanika koji su zadovoljili kriterije za shizofreniju iz Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja, četvrto izdanje (DSM-IV). Doze lurasidona, koje su varirale unutar pet ispitivanja, bile su u rasponu od 37 do 148 mg

lurasidona jednom dnevno. U kratkotrajnim ispitivanjima, primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je definirana kao srednja promjena od početne vrijednosti do Tjedna 6 u ukupnom zbroju prema ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS), validiranoj višedjelnoj ljestvici sastavljenoj od pet čimbenika za procjenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, dezorganiziranih misli, nekontrolirane agresije/uzbuđenosti i anksioznosti/depresije. Lurasidon je pokazao superiornost djelotvornosti u usporedbi s placeboom tijekom ispitivanja faze 3 (vidjeti tablicu 2). Lurasidon je pokazao značajnu razliku u odnosu na placebo već od Dana 4. Nadalje, lurasidon je bio superioran u odnosu na placebo na predefiniranoj drugoj mjeri ishoda ljestvice Opći klinički dojam – Težina (engl. *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S)). Djelotvornost je također potvrđena i u drugom ispitivanju odgovora na liječenje (definirano kao $\geq 30\%$ smanjenje od početne vrijednosti ukupnih PANSS bodova).

Tablica 3

Ispitivanja u odraslih bolesnika sa shizofrenijom: Ukupan rezultat prema ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma za shizofreniju (PANSS) - Promjena od početne vrijednosti do Tjedna 6 - MMRM (engl. *Mixed Model Repeated Measures*) za Ispitivanja D1050229, D1050231 i D1050233: prema *Intent-to-Treat* analizi

Statistika ispitivanja	Placebo	Doza lurasidona (b)				Aktivna kontrola (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Ispitivanje D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Srednja početna vrijednost (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Razlika Liječeni naspram placebo						
Procjena (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-vrijednost	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Ispitivanje D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Srednja početna vrijednost (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Razlika Liječeni naspram placebo						
Procjena (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-vrijednost	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Ispitivanje D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Srednja početna vrijednost (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Razlika Liječeni naspram placebo						
Procjena (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-vrijednost	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapin 15 mg u Ispitivanju D1050231, kvetiapin s produljenim oslobađanjem (XR) 600 mg u ispitivanju D1050233.

N je broj ispitanika za procjenu modela.

(b) p-vrijednosti za lurasidon naspram placebo bile su prilagođene za višestruke usporedbe. P-vrijednosti za olanzapin i kvetiapin XR naspram placebo nisu bile prilagođene.

U kratkotrajnim ispitivanjima nije bilo sustavne korelacije odgovora s obzirom na dozu.

Djelotvornost lurasidona kod dugotrajne terapije održavanja (37 do 148 mg lurasidona jednom dnevno) pokazana je u 12 mjesecom ispitivanju neinferiornosti s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem (200 do 800 mg jednom dnevno). Lurasidon nije bio inferioran kvetiapiinu s produljenim oslobađanjem u vremenu relapsa shizofrenije. Lurasidon je imao u Mjesecu 12, u odnosu na početnu vrijednost, mali porast tjelesne težine i indeksa tjelesne mase (srednja vrijednost (SD): 0,73 (3,36) kg, odnosno 0,28 (1,17) kg/m²) u usporedbi s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem (1,23 (4,56) kg,

odnosno 0,45 (1,63) kg/m²). Sve u svemu, lurasidon je imao beznačajan utjecaj na tjelesnu težinu i druge metaboličke parametre uključujući totalni kolesterol, trigliceride i razinu glukoze.

U dugotrajnom ispitivanju sigurnosti klinički stabilni bolesnici liječeni su lurasidonom 37-111 mg ili risperidonom 2-6 mg. U tom ispitivanju stopa relapsa u razdoblju od 12 mjeseci bila je 20% za lurasidon i 16% za risperidon. Ta razlika se približila statistički značajnoj, ali ju nije dosegla.

U dugotrajnom ispitivanju dizajniranom za ocjenu trajanja odgovora, lurasidon je bio učinkovitiji od placeba u održavanju kontrole simptoma i odlaganju relapsa shizofrenije. Nakon liječenja akutne epizode i stabilizacije od barem 12 tjedana sa lurasidonom, bolesnici su randomizirani na dvostruko-slijepi način u skupine koje su nastavile ili s lurasidonom ili s placebom sve do ponovne pojave simptoma shizofrenije. U primarnoj analizi vremena do relapsa u kojoj su bolesnici koji su prekinuli ispitivanje bez relapsa cenzurirani u vrijeme prekida, bolesnici na lurasidonu imali su značajno dulje vrijeme do relapsa u usporedbi s bolesnicima na placebo (p=0,039). Kaplan-Meierova procjena vjerojatnosti relapsa u 28. tjednu bila je 42,2% za lurasidon i 51,2% za placebo. Vjerojatnost prekida terapije zbog bilo kojeg razloga u 28. tjednu bila je 58,2% za lurasidon i 69,9% za placebo (p=0,072).

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija

Djelotvornost lijeka Latuda ustanovljena je u 6-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u adolescenata (13-17 godina) koji su zadovoljili kriterije za shizofreniju prema DSM-IV-TR (N=326). Bolesnici su bili randomizirani za primanje jedne od dviju fiksnih doza lijeka Latuda (37 ili 74 mg/dan) ili placeba.

Glavni instrument za ocjenjivanje korišten za procjenu psihijatrijskih znakova i simptoma bila je PANSS ocjenska ljestvica. Ključni sekundarni instrument bila je ljestvica Opći klinički dojam – Težina bolesti (engl. *Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)*).

U obje skupine doziranja lijek Latuda bio je superioran u odnosu na placebo u smanjenju rezultata na ljestvici PANSS i CGI-S u 6. tjednu. Doza od 74 mg dnevno nije u prosjeku pružila dodatnu korist u usporedbi s dozom od 37 mg dnevno.

Rezultati primarne djelotvornosti navedeni su u tablici 4.

Tablica 4 Rezultati primarne djelotvornosti (ukupan rezultat prema ljestvici PANSS) - Promjena od početne vrijednosti do Tjedna 6 - MMRM (engl. Mixed Model Repeated Measures) za Ispitivanje shizofrenije u adolescenata D1050301: prema Intent-to-Treat analizi

Statistika ispitivanja	Placebo	Doza lurasidona (a)	
		37 mg	74 mg
Ispitivanje D1050301	N=112	N=108	N=106
Srednja početna vrijednost (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Razlika Liječeni naspram placebo			
Procjena (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-vrijednost	--	0,0006	0,0008

N je broj ispitanika za procjenu modela.

(a) p-vrijednosti za lurasidon naspram placebo bile su prilagođene za višestruke usporedbe.

Poboljšanja rezultata na ljestvici CGI-S u 6. tjednu bila su znatno drukčija od placeba za skupinu liječenja lurasidonom 74 mg dnevno ($-0,42 \pm 0,130$, prilagođena p-vrijednost = 0,0015) i skupinu liječenja lurasidonom 37 mg dnevno ($-0,47 \pm 0,130$, prilagođena p-vrijednost = 0,0008).

Nastavak ispitivanja u trajanju od 104 tjedna (Ispitivanje D1050302) osmišljeno je za procjenu dugoročne sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti fleksibilne doze lurasidona (18,5, 37, 55,5 ili 74 mg dnevno) u pedijatrijskih ispitanika koji su završili 6-tjedno razdoblje liječenja u tri prethodna ispitivanja različitih indikacija. U nastavku su predstavljeni samo rezultati za 271 ispitanika sa shizofrenijom koji je uključen iz Ispitivanja D1050301. Od tog broja, 186 ispitanika (68,6%) dovršilo je 52 tjedna, a 156 (57,6%) ispitanika dovršilo je 104 tjedna s fleksibilnim doziranjem lurasidona od 18,5 do 74 mg dnevno.

Za ispitanike koji su prešli iz ispitivanja D1050301, srednja vrijednost (95% IP) ukupnog rezultata prema ljestvici PANSS od dvostruko slijepe početne vrijednosti bila je -26,5 (-28,5; -24,5) pri zadnjem opažanju prenesenom nadalje (LOCF) u 28. tjednu, -28,2 (-30,2; -26,2) pri LOCF-u u 52. tjednu i -29,5 (-31,8; -27,3) pri LOCF-u u 104. tjednu / mjeri ishoda nakon otvaranja, a srednja vrijednost promjene (95% IP) od otvorene početne vrijednosti bila je -9,2 (-11,1; -7,2) pri LOCF-u u 28. tjednu, -10,8 (-13,0; -8,7) pri LOCF-u u 52. tjednu i -12,2 (-14,5; -9,8) pri LOCF-u u 104. tjednu / mjeri ishoda nakon otvaranja.

Bipolarna depresija

Kratkoročna djelotvornost lurasidona ispitivana je u 6-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju bolesne djece i adolescenata (u dobi od 10-17 godina) koji su zadovoljili kriterije prema DSM-V za veliku depresivnu epizodu povezanu s bipolarnim I poremećajem, sa ili bez brze izmjene i bez psihotičnih značajki (N=350). Bolesnici su bili randomizirani u fleksibilno doziran lurasidonom 18-74 mg jednom dnevno ili placebo.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti definirana je kao srednja vrijednost promjene ukupnoga broja bodova od početne vrijednosti do 6. tjedna na ljestvici depresije u djece (engl. *Children's Depression Rating Scale, Revised*, CDRS-R). Ključna sekundarna mjera ishoda bio je zbroj na CGI-BP-S ljestvici za ocjenu ukupne težine depresije (engl. *Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness*, CGI-BP-S). Statistički značajne razlike u korist lurasidona naspram placeba dokazane su za te mjere ishoda u ukupnoj ispitivanoj populaciji, s početkom u 2. tjednu i održavane su u svakom posjetu u ispitivanju do završetka ispitivanja. Međutim, primarne i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti nisu zadovoljene kod mlađih bolesnika (ispod 15 godina starosti). Srednja vrijednost promjene dobivene metodom najmanjih kvadrata (LS) prilagođena placebom (95% IP) od početne vrijednosti do zadnjeg opažanja prenesenog nadalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) u 6. tjednu u ukupnom rezultatu CDRS-R-a za lurasidon skupinu bila je -1,8 (-5,6; 2,0) za ispitanike u dobi od 10 do 14 godina starosti i -8,6 (-12,4; -4,8) za ispitanike u dobi od 15 do 17 godina starosti (Tablica 5).

Sigurnosni profil lurasidona u djece uključene u ovo kratkoročno ispitivanje uglavnom je bio u skladu s onim opaženim kod liječenja unutar odobrene indikacije u odraslih, međutim, razlike u učestalosti nuspojava koje su se najčešće pojavljivale opažene su u pedijatrijskih bolesnika za mučninu (vrlo često), proljev (često) i smanjen apetit (često), u usporedbi s odraslima (često, nepoznato odnosno manje često).

Tablica 5 **Ispitivanje bipolarne depresije u djece: Ukupni zbroj na Revidiranoj ocjenskoj ljestvici za procjenu težine depresije u djece (CDRS-R) i na Ljestvici ukupnog kliničkog dojma – inačica za ocjenu ukupne težine depresije (CGI-BP-S) - promjena između početne vrijednosti i 6. tjedna - MMRM u Ispitivanju D1050326: kod skupine bolesnika uključenih s namjerom liječenja (engl. *Intent-to-Treat*)**

Parametri	Statistika ispitivanja	Placebo	Lurasidone doza 18,5-74 mg (a) (b)
Primarna mjera ishoda: CDRS-R ukupni rezultat		N=170	N=173
	Srednja početna vrijednost (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	LS srednja vrijednost promjene (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Razlika Liječeni naspram placebo		
	Procjena (SE; 95% IP)	--	-5,7 (1,39; -8,4 do -3,0)
	p-vrijednost	--	<0,0001
Ključna sekundarna mjera ishoda: CGI-BP-S rezultat depresije		N=170	N=173
	Srednja početna vrijednost (SD)	4,5	4,6
	LS srednja vrijednost promjene (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Razlika Liječeni naspram placebo		
	Procjena (SE; 95% IP)	--	-0,44 (0,112; -0,66 do -0,22)
	p-vrijednost	--	<0,0001

N je broj ispitanika.

(a) p-vrijednosti za lurasidone naspram placeba bile su prilagođene za višestruke usporedbe.

(b) Doze lurasidona od 18,5; 37; 55,5; 74 mg jednake su količinama lurasidon hidroklorida od 20, 40, 60 i 80.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lurasidon dostiže vršnu serumsku koncentraciju za otprilike 1-3 sata.

U ispitivanju djelovanja hrane, srednje vrijednosti C_{max} i AUC lurasidona povećavaju se 2-3 puta, odnosno 1,5-2 puta, ukoliko se primjenjuje s hranom, u usporedbi s razinama zabilježenim kada se primjenjuje natašte.

Distribucija

Nakon primjene 37 mg lurasidona, približna srednja vrijednost prividnog volumena distribucije bila je 6000 L. Lurasidon se u velikoj mjeri veže (~99%) na serumske proteine.

Biotransformacija

Lurasidon se metabolizira uglavnom preko CYP3A4. Glavni biotransformacijski putovi su oksidativna N-dealkilacija, hidroksilacija norbornanskog prstena i S-oksidacija.

Lurasidon se metabolizira u dva aktivna metabolita (ID-14283 i ID-14326) i dva neaktivna metabolita (ID-20219 i ID-20220). Lurasidon i njegovi metaboliti ID-14283, ID-14326, ID-20219 i ID-20220 odgovaraju za približno 11,4; 4,1; 0,4; 24 odnosno 11% serumske radioaktivnosti.

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam aktivnog metabolita ID-14283. Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 zajedno pridonose farmakodinamskom djelovanju na dopaminergičke i serotoninergičke receptore.

Zasnovano na ispitivanjima *in vitro*, lurasidon nije supstrat CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP2E1 enzima.

In vitro, lurasidon nije pokazao izravnu, ili slabu inhibiciju (izravnu ili ovisnu o vremenu) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) citokrom P450 enzima (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Temeljem tih podataka, ne očekuje se utjecaj lurasidona na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Za primjenu lijekova koji su supstrati za CYP3A4 s uskom terapijskom širinom, vidjeti dio 4.5.

Lurasidon je *in vitro* supstrat P-gp transportnog glikoproteina i BCRP. Lurasidon nije podložan aktivnom transportu unosa preko OATP1B1 ili OATP1B3.

Lurasidon je *in vitro* inhibitor P-gp, BCRP i OCT1 (vidjeti dio 4.5). Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuje se da lurasidon ima klinički značajan inhibicijski potencijal za transportere OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ili BSEP.

Eliminacija

Nakon primjene lurasidona, poluvrijeme eliminacije bilo je 20-40 sati. Nakon peroralne primjene radiooznačene doze, približno 67% doze pojavilo se u fecesu, a 19% u urinu. Urin je sadržavao uglavnom brojne metabolite s minimalnim renalnim izlučivanjem početne tvari.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lurasidona proporcionalna je dozi u ukupnom dnevnom rasponu doza od 18,5 mg do 148 mg. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija postiže se unutar 7 dana od početka uzimanja lurasidona.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Starije osobe

Ograničeni podaci prikupljeni su u zdravih osoba ≥ 65 godina. U prikupljenim podacima, slično je bilo i u usporedbi s osobama < 65 godina. U svakom slučaju, povećanje u izloženosti kod starijih osoba može se očekivati za bolesnike ukoliko imaju smanjenu bubrežnu ili jetrenu funkciju.

Oštećenje jetre

Serumska koncentracija lurasidona bila je povećana u zdravih ispitanika s oštećenjem jetre po Child-Pugh ljestvici tipa A, B i C. Porast izloženosti lurasidonu povećavao se 1,5; 1,7; odnosno 3 puta.

Oštećenje bubrega

Serumska koncentracija lurasidona bila je povećana u zdravih ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega s povećanjem izloženosti od 1,5; 1,9; odnosno 2 puta. Ispitanici sa završnim stadijem bolesti bubrega ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) nisu bili ispitivani.

Spol

Nije bilo klinički relevantnih razlika među spolovima u farmakokinetici lurasidona u populaciji bolesnika sa shizofrenijom kod kojih je ispitivana farmakokinetika.

Rasa

Nije bilo klinički relevantnih razlika u farmakokinetici lurasidona u populaciji bolesnika sa shizofrenijom kod kojih je ispitivana farmakokinetika. Zabilježeno je da je azijska rasa bolesnika imala 1,5 puta povećanu izloženost lurasidonu u usporedbi s bijelom rasom bolesnika.

Pušenje

Zasnovano na *in vitro* ispitivanjima korištenjem ljudskih jetrenih enzima, lurasidon nije supstrat za CYP1A2; stoga pušenje ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku lurasidona.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lurasidona u pedijatrijskih bolesnika procijenjena je u 47 djece u dobi od 6 do 12 godina i 234 adolescenta u dobi od 13 do 17 godina. Lurasidon je bio primijenjen u obliku lurasidonklorida u dnevnim dozama od 20, 40, 80 ili 120 mg (6-17 godina) ili 160 mg (samo 10-17 godina) tijekom najviše 42 dana. Nije bilo jasne korelacije između postignute izloženosti u serumu i dobi ili tjelesne težine. Farmakokinetika lurasidona u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina općenito je bila usporediva s onom opaženom u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Glavno otkriće ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza lurasidona bile su centralno posredovane endokrine promjene što je rezultiralo povišenjem serumskog prolaktina u štakora, pasa i majmuna. U ispitivanjima dugotrajnih ponovljenih doza u ženki štakora, visoka razina serumskog prolaktina bila je povezana s djelovanjem na kosti, nadbubrežne žlijezde i reproduktivna tkiva. U ispitivanju dugotrajnih uzastopnih doza u pasa, visoki serumski prolaktin bio je povezan s učincima na muška i ženska reproduktivna tkiva.

U štakora, lurasidon nije imao učinak na mušku ni na žensku reprodukciju u oralnoj dozi od 150, odnosno 0,1 mg/kg/dan lurasidonklorida, ili na rani embrionalni razvoj u oralnoj dozi od 15 mg/kg/dan lurasidonklorida.

Ispitivanja plodnosti u ženki štakora pokazala su produljeno razdoblje estrusa i usporenu kopulaciju pri $\geq 1,5$ mg/kg/dan lurasidonklorida, dok su se pri 150 mg/kg/dan lurasidonklorida indikatori kopulacije i plodnosti, te broj corpus luteuma, implantacija i živih fetusa smanjili. Ovo djelovanje bilo je povezano s hiperprolaktinemijom nakon liječenja lurasidonom, djelujući na ciklus estrusa i kopulacijsko ponašanje kao i na održavanje corpus luteuma ženki štakora, uzrokujući smanjenje implantacija i broj živih fetusa. Ovo djelovanje povezano s prolaktinom ne smatra se relevantnim u humanoj reprodukciji.

Jednokratna doza od 10 mg/kg lurasidonklorida u skotnih štakora uzrokovala je fetalnu izloženost. U ispitivanju određivanja doza u skotnih štakorica, 150 mg/kg/dan lurasidonklorida uzrokovalo je zastoje u fetalnom rastu bez znakova teratogeneze. Lurasidon nije bio teratogen u štakora ili kunića prilikom izloženosti dozi sličnoj ili onoj ispod maksimalne preporučene doze za ljude (148 mg lurasidona).

U definitivnom ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima nije primijećena povećana osjetljivost mladih životinja na s lurasidonom povezane učinke na tjelesnu težinu, konzumaciju hrane i klinička opažanja, ali primijećeni su slični učinci kao u odraslih štakora (zakašnjeli rast i razvoj te hiperprolaktinemija). Hiperaktivnost koja je primijećena pri ≥ 3 mg/kg dnevno u razdoblju nakon liječenja prijavljena je i kod drugih antagonista D2 receptora. Nešto niža tjelesna težina pri okotu i tjelesna težina / dobivanje na tjelesnoj težini u razdoblju nakon okota primijećeni su u potomstvu mladih štakora prethodno liječenih dozom od ≥ 30 mg/kg dnevno. Pri razini kod koje nisu uočeni štetni učinci (NOAEL) od 3 mg/kg dnevno izloženost lurasidonu i većini metabolita bila je niža od one postignute pri preporučenoj kliničkoj dozi u adolescenata u dobi od 13 godina ili starijih. Lurasidon se izlučuje u mlijeku štakorica tijekom laktacije.

Lurasidon nije bio genotoksičan u nizu testova. U ispitivanjima kancerogenosti u miševa i štakora zabilježeni su tumori dojki i/ili hipofize, najvjerojatnije uslijed povećanja razine prolaktina u krvi. Ovi nalazi uobičajeni su za glodavce tretirane antipsihoticima s dopaminskim D2 blokirajućim djelovanjem i smatraju se specifičnim za glodavce.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra

Manitol (E 421)

Škrob, prethodno geliran

Karmelozanatrij, umrežena (E 468)

Hipromeloza 2910 (E 464)

Magnezijev stearat (E 470b)

Ovojnica tablete

Hipromeloza 2910 (E 464)

Titanijev dioksid (E 171)

Makrogol 8000

Karnauba vosak

Latuda 37 mg filmom obložene tablete

Jezgra

Manitol (E 421)

Škrob, prethodno geliran

Karmelozanatrij, umrežena (E 468)

Hipromeloza 2910 (E 464)

Magnezijev stearat (E 470b)

Ovojnica tablete

Hipromeloza 2910 (E 464)

Titanijev dioksid (E 171)

Makrogol 8000

Karnauba vosak (E 903)

Latuda 74 mg filmom obložene tablete

Jezgra

Manitol (E 421)

Škrob, prethodno geliran

Karmelozanatrij, umrežena (E 468)

Hipromeloza 2910 (E 464)

Magnezijev stearat (E 470b)

Ovojnica tablete

Hipromeloza 2910 (E 464)

Titanijev dioksid (E 171)

Makrogol 8000

Željezni oksid, žuti (E 172)

Indigotin (E 132)

Karnauba vosak (E 903)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija sadrži 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ili 98 x 1 tabletu u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg filmom obložene tablete
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg filmom obložene tablete
EU/1/14/913/015-021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. studenog 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete
lurasidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid, što odgovara 18,6 mg lurasidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 x 1 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obloženih tableta
90 x 1 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rim - Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/913/001 14 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/14/913/002 28 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/14/913/003 30 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/14/913/004 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/14/913/005 60 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/14/913/006 90 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/14/913/007 98 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Latuda 18,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Latuda 18,5 mg tablete
lurasidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Latuda 37 mg filmom obložene tablete
lurasidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 37,2 mg lurasidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 x 1 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obloženih tableta
90 x 1 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Aziende Chimiche Riunate Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rim - Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/14/913/008 14 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/009 28 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/010 30 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/011 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/012 60 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/013 90 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/014 98 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Latuda 37 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Latuda 37 mg tablete
lurasidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Latuda 74 mg filmom obložene tablete
lurasidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 74,5 mg lurasidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 x 1 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obloženih tableta
90 x 1 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Aziende Chimiche Riunate Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rim - Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU1/14/913/015 14 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/016 28 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/017 30 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/018 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/019 60 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/020 90 x 1 filmom obloženih tableta
EU1/14/913/021 98 x 1 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Latuda 74 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Latuda 74 mg tablete
lurasidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete

Latuda 37 mg filmom obložene tablete

Latuda 74 mg filmom obložene tablete

lurasidon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Latuda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Latuda
3. Kako uzimati lijek Latuda
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Latuda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Latuda i za što se koristi

Latuda sadrži djelatnu tvar lurasidon i pripada skupini lijekova poznatih kao antipsihotici. Koristi se za liječenje simptoma shizofrenije u odraslih (u dobi od 18 ili više godina) i adolescenata u dobi od 13 do 17 godina. Lurasidon djeluje blokirajući receptore u mozgu na koje se vežu tvari dopamin i serotonin. Dopamin i serotonin su neurotransmiteri (tvari koji omogućuju međusobnu komunikaciju živčanih stanica) koji su uključeni u simptome shizofrenije. Blokirajući receptore, lurasidon pomaže u normalizaciji aktivnosti mozga i smanjuje simptome shizofrenije.

Shizofrenija je poremećaj sa simptomima poput slušnih halucinacija, vidnih ili osjetilnih halucinacija, zabluda, neuobičajene sumnjičavosti, povlačenja u sebe, neorganiziranog govora i ponašanja te nemogućnosti izražavanja emocija. Osobe s tim poremećajem također mogu osjećati depresivnost, uznemirenost, krivnju ili napetost. Ovaj se lijek koristi za poboljšanje Vaših simptoma shizofrenije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Latuda

Nemojte uzimati lijek Latuda:

- ako ste alergični na lurasidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako uzimate lijekove koji mogu utjecati na razinu lurasidona u krvi, kao što su:
 - lijekovi za gljivične infekcije kao itrakonazol, ketokonazol (osim kao šampon), pozakonazol ili vorikonazol
 - lijekovi za infekcije poput antibiotika klaritromicina ili telitromicina
 - lijekovi za HIV infekcije kao što su kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir
 - lijekovi za kronični hepatitis kao što su boceprevir i telaprevir
 - lijek za depresiju, nefazodon
 - lijek za tuberkulozu, rifampicin
 - lijekovi za napadaje kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin
 - biljni lijek za depresiju, gospina trava (*Hypericum perforatum*).

Upozorenja i mjere opreza

Može proći nekoliko dana ili tjedana prije nego ovaj lijek postigne potpuno djelovanje. Ako imate pitanja o ovom lijeku, obratite se Vašem liječniku.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Latuda, ili tijekom liječenja, naročito:

- ako imate suicidalne misli ili ponašanje
- ako imate Parkinsonovu bolest ili demenciju
- ako Vam je ikada dijagnosticirano stanje sa simptomima koji uključuju povišenu temperaturu i ukočenost mišića (također poznato kao neuroleptički maligni sindrom) ili ako su se ikad javili rigidnost, tremor, ili poteškoće u pokretima (ekstrapiramidni sindrom) ili nenormalni pokreti jezika ili lica (tardivna diskinezija). Morate biti svjesni da je ta stanja mogao prouzročiti ovaj lijek
- ako imate bolest srca ili liječenje bolesti srca koje uzrokuje sklonost niskom krvnom tlaku ili obiteljsku anamnezu nepravilnih srčanih otkucaja (uključujući produljenje QT)
- ako imate anamnezu epileptičkih napadaja ili epilepsije
- ako imate anamnezu krvnih ugrušaka, ili ako netko drugi u Vašoj obitelji ima anamnezu krvnih ugrušaka, budući da se lijekovi za shizofreniju povezuju s nastankom krvnih ugrušaka
- uvećane dojke kod muškaraca (ginekomastija), mliječni iscjedak iz bradavica (galaktoreja), izostanak menstruacije (amenoreja) ili erektilna disfunkcija
- ako bolujete od dijabetesa ili ste skloni dijabetesu
- ako Vam je oslabljena funkcija bubrega
- ako Vam je oslabljena funkcija jetre
- ako dobijete na težini
- ako Vam pri ustajanju pada krvni tlak, što može izazvati nesvjesticu
- ako ste ovisni o opioidima (i liječite to buprenorfinom) ili imate jaku bol (i liječite je opioidima) ili depresiju ili druga stanja koja se liječe antidepresivima. Primjena tih lijekova s lijekom Latuda može dovesti do serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (vidjeti „Drugi lijekovi i Latuda”).

Ako imate bilo koje od ovih stanja, obratite se svom liječniku, jer će on/ona možda htjeti prilagoditi dozu, pozornije Vas pratiti ili prekinuti liječenje Latudom.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 13 godina.

Drugi lijekovi i Latuda

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je naročito važno ako uzimate:

- bilo kakve lijekove koji djeluju na mozak, jer njihov učinak može biti pospješujući u negativnom smislu s djelovanjem Latude na Vaš mozak
- lijekove koji snižavaju krvni tlak, jer ovaj lijek također može snižavati krvni tlak
- lijekove za Parkinsonovu bolest i za sindrom nemirnih nogu (npr. levodopa) jer ovaj lijek može oslabiti njihovo djelovanje
- lijekove koji sadrže derivat ergot alkaloida (rabi se za liječenje migrene), te druge lijekove uključujući terfenadin i astemizol (rabi se za liječenje peludne groznice i drugih alergijskih stanja), cisaprid (rabi se za liječenje probavnih problema), pimoziid (rabi se za neka psihijatrijska oboljenja), kinidin (rabi se za liječenje srčanih stanja), bepridil (rabi se za liječenje boli u prsnoj koži)
- lijekove koji sadrže buprenorfin (koji se upotrebljava za liječenje ovisnosti o opioidima) ili opioide (koji se upotrebljavaju za liječenje jake boli) ili antidepresive kao što su moklobemid, tranilcipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ili trimipramin. Ti lijekovi mogu doći u interakciju s lijekom Latuda i možete doživjeti simptome kao što su nevoljne, ritmične kontrakcije mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete oka, uznemirenost, halucinacije, komu, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje, pretjeranu naglašenost refleksa, povećanu

napetost u mišićima, tjelesnu temperatura iznad 38 °C. Obratite se liječniku ako se u Vas pojave navedeni simptomi.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, jer će on možda htjeti prilagoditi dozu tog lijeka za vrijeme dok se liječite lijekom Latuda.

Sljedeći lijekovi mogu povišiti razinu lurasidona u krvi:

- diltiazem (za liječenje visokog krvnog tlaka)
- eritromicin (za liječenje infekcija)
- flukonazol (za liječenje gljivičnih infekcija)
- verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka ili boli u prsnom košu).

Sljedeći lijekovi mogu sniziti razinu lurasidona u krvi:

- amprenavir, efavirenz, etravirin (za liječenje HIV infekcije)
- aprepitant (za liječenje mučnine i povraćanja)
- armodafinil, modafinil (za liječenje nesanice)
- bosentan (za liječenje visokog krvnog tlaka ili ranica na prstima)
- nafcilin (za liječenje infekcija)
- prednizon (za liječenje upalnih bolesti)
- rufinamid (za liječenje napadaja).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, jer će on možda izmijeniti dozu lijeka Latuda.

Latuda s hranom, pićem i alkoholom

Za vrijeme uzimanja ovog lijeka alkohol se mora izbjegavati. To je stoga što alkohol ima pospješujuće negativno djelovanje.

Dok uzimate ovaj lijek nemojte konzumirati sok od grejpfruta. Grejpfrut može utjecati na djelovanje ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek ne biste smjeli uzimati tijekom trudnoće osim ako se s tim slaže Vaš liječnik.

Ako Vaš liječnik odluči da potencijalna korist od liječenja tijekom trudnoće opravdava potencijalni rizik za Vaše nerođeno dijete, Vaš će liječnik pažljivo pratiti Vaše dijete nakon rođenja. To je stoga što se u novorođenčadi majki koje su lurasidon uzimale u zadnjem tromjesečju (zadnja tri mjeseca) trudnoće mogu javiti slijedeći simptomi:

- drhtanje, ukočenost i/ili slabost u mišićima, pospanost, agitacija, poteškoće s disanjem i poteškoće s hranjenjem.

Ako se kod Vašeg djeteta javi bilo koji od ovih simptoma, morate obavijestiti svog liječnika.

Nije poznato prelazi li lurasidon u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku ako dojite ili ako namjeravate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti pospanost, omaglica i poteškoće s vidom (pogledajte dio 4, Moguće nuspojave). Nemojte upravljati vozilom ni biciklom, niti rukovati strojevima dok ne potvrdite da lijek na Vas nema negativne učinke.

Latuda sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Latuda

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vašu će dozu odrediti Vaš liječnik, a ona ovisi o tome:

- kako dobro odgovarate na dozu
- uzimate li druge lijekove (pogledajte dio 2, Drugi lijekovi i Latuda)
- imate li probleme s bubrezima ili jetrom.

Odrasli (u dobi od 18 ili više godina)

Preporučena početna doza je 37 mg, jednom dnevno.

Vaš liječnik može dozu povećati ili smanjiti u rasponu od 18,5 mg do 148 mg jednom dnevno. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 148 mg jednom dnevno.

Adolescenti u dobi od 13 do 17 godina

Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno.

Vaš liječnik može povećati ili smanjiti dozu u rasponu doze od 37 do 74 mg jednom dnevno. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 74 mg.

Kako uzimati Latudu

Tabletu (tablete) progutajte cijele s vodom, kako bi se prikrrio gorki okus. Dozu morate uzeti svakodnevno u isto doba dana, kako biste se lakše sjetili. Ovaj lijek morate uzeti s hranom ili neposredno nakon jela, jer to pomaže organizmu da prihvati lijek i omogući mu bolje djelovanje.

Ako uzmete više lijeka Latuda nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ako ste uzeli više ovog lijeka nego što ste trebali. Možete osjetiti pospanost, umor, neuobičajene pokrete tijela, poteškoće sa stajanjem i hodanjem, omaglicu zbog niskog krvnog tlaka, te nenormalne otkucaje srca.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Latuda

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite jednu dozu, uzmite sljedeću na dan nakon propuštene doze. Ako ste propustili dvije doze ili više, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete uzimati lijek Latuda

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, djelovanje lijeka će se izgubiti. Ovaj lijek ne smijete prestati uzimati osim ako Vam Vaš liječnik kaže da to učinite, jer se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, **odmah potražite medicinsku pomoć**:

- jaka alergijska reakcija koja se ispoljava kao vrućica, otečena usta, lice, usnica ili jezik, nedostatak zraka, svrbež, kožni osip i ponekad pad krvnog tlaka (preosjetljivost). Te se reakcije često javljaju (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- ozbiljan osip s mjehurima na koži, ustima, očima i genitalijama (Stevens-Johnsonov sindrom). Učestalost ove reakcije je nepoznata
- vrućica, znojenje, ukočenost mišića, smanjena svijest. To mogu biti simptomi stanja koje je poznato kao neuroleptički maligni sindrom. Te se reakcije rijetko javljaju (mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba)

- krvni ugrušci u venama, posebno u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća uzrokujući bol u prsnom košu i poteškoće s disanjem. Ako primijetite bilo koji od tih simptoma, odmah potražite medicinsku pomoć.

Mogu se također javiti sljedeće nuspojave u odraslih:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- osjećaj nemira i nemogućnost mirnog sjedenja
- mučnina
- nesanica.

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Parkinsonizam: to je medicinski izraz koji opisuje mnoge simptome koji uključuju pojačano lučenje sline ili mokra usta, slinjenje, iznenadno trzanje kod svijanja udova, spori, smanjeni ili oslabljeni pokreti tijela, bezizražajno lice, napetost mišića, ukočen vrat, ukočenost mišića, mali, promjenjivi, ubrzani koraci te nedostatak normalnih pokreta ruku tijekom hoda, ustrajno treptanje kao odgovor na lupkanje na čelo (abnormalni refleks)
- poteškoće u govoru, neuobičajeni pokreti mišića; skupina simptoma poznata kao ekstrapiramidni simptomi (EPS) koji obično uključuju neuobičajene, bezrazložne, nevoljne pokrete mišića
- brzi otkucaji srca
- povišen krvni tlak
- omaglica
- grčenje i ukočenost mišića
- povraćanje
- proljev
- bol u leđima
- osip i svrbež
- probavne tegobe
- suha usta ili prekomjerna slina
- bolovi u trbuhu
- somnolencija, umor, nemir, tjeskoba
- povećanje tjelesne težine
- porast razine kreatin fosfokinaze (enzim u mišićima) što se vidi iz krvnih pretraga
- porast kreatinina (biljeg funkcije bubrega) vidljiv iz krvnih pretraga
- smanjenje teka.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- nerazgovijetan govor
- noćne more
- otežano gutanje
- nadraženosť sluznice želuca
- iznenadni osjećaji tjeskobe
- konvulzije (napadaji)
- bol u prsnom košu
- bolovi u mišićima
- prolazni gubitak svijesti
- osjećaj vrtnje
- abnormalno provođenje električnih impulsa u srcu
- spori otkucaji srca
- bolovi u zglobovima
- poteškoće u hodu
- ukočeno držanje
- povišen prolaktin u krvi, povišena glukoza (šećer) u krvi, povišeni neki jetreni enzimi, što se vidi iz krvnih pretraga

- pad krvnog tlaka pri ustajanju što može dovesti do nesvjestice
- obična prehlada
- navale vrućine
- zamućeni vid
- znojenje
- bol pri mokrenju
- nevoljni pokreti usta, jezika i udova (tardivna diskinezija)
- niska razina natrija u krvi, što može uzrokovati umor i smetenost, trzanje mišića, napadaje i komu (hiponatremija)
- manjak energije (letargija)
- plinovi (flatulencija)
- bolovi u vratu
- problemi s erekcijom
- bolni ili izostali menstrualni ciklusi
- smanjenja razina crvenih krvnih stanica (koje opskrbljuju tijelo kisikom).

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- Rabdomioliza, što je propadanje mišićnih vlakana što dovodi do otpuštanja sadržaja mišićnih vlakana (mioglobina) u krvotok, što se očituje kao bol u mišićima, povraćanje, zbunjenost, nenormalna brzina otkucaja i ritam srca, a moguće i tamna mokraća
- porast eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica)
- oticanje ispod površine kože (angioedem)
- namjerno samoranjavanje
- cerebrovaskularni incidenti
- zatajenje bubrega
- smanjene razine bijelih krvnih stanica (koje se bore s infekcijom)
- bol u dojka, lučenje mlijeka iz dojki
- iznenadna smrt.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- smanjene razine podskupine bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- poremećaj spavanja
- u novorođenčadi se može javiti sljedeće: uznemirenost, povećanje ili smanjenje mišićnog tonusa, nevoljno drhtanje, pospanost, poteškoće s disanjem ili hranjenjem
- neuobičajeno povećanje dojki.

U starijih osoba s demencijom, zabilježen je mali porast u broju smrti kod bolesnika koji su uzimali lijekove za shizofreniju u usporedbi s onima koji nisu primali te lijekove.

Sljedeće nuspojave mogu se javiti u adolescenata:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- osjećaj nemira i nemogućnost mirnog sjedenja
- glavobolja
- pospanost
- mučnina.

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje ili povećanje teka
- neuobičajeni snovi
- poteškoće sa spavanjem, napetost, uznemirenost, tjeskoba i razdražljivost
- fizička slabost, umor
- depresija
- psihotični poremećaj: to je medicinski izraz koji opisuje brojne mentalne bolesti koje uzrokuju abnormalno razmišljanje i percepciju; ljudi s psihozama gube dodir sa stvarnošću

- simptomi shizofrenije
- poteškoće s pažnjom
- osjećaj vrtnje
- neuobičajeni nevoljni pokreti (diskinezija)
- neuobičajen mišićni tonus, uključujući tortikolis i nevoljno pomicanje očiju prema gore
- parkinsonizam: to je medicinski izraz koji opisuje mnoge simptome koji uključuju pojačano lučenje slina, slinjenje, iznenadno trzanje kod svijanja udova, spori, smanjeni ili oslabljeni pokreti tijela, bezizražajno lice, napetost mišića, ukočen vrat, ukočenost mišića, mali, promjenjivi, ubrzani koraci te nedostatak normalnih pokreta ruku tijekom hoda, ustrajno treptanje kao odgovor na lupkanje na čelo (abnormalni refleks)
- brzi otkucaji srca
- poteškoće pri pražnjenju crijeva (konstipacija)
- suha usta ili prekomjerna slina
- povraćanje
- znojenje
- ukočenost mišića
- problemi s erekcijom
- porast razine kreatin fosfokinaze (enzim u mišićima) što se vidi iz krvnih pretraga
- povišen prolaktin (hormon) u krvi, što se vidi iz krvnih pretraga
- povećanje ili smanjenje tjelesne težine.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- preosjetljivost
- prehlada, infekcija grla i nosa
- smanjena aktivnost štitnjače, upala štitnjače
- agresivno ponašanje, impulzivno ponašanje
- apatija
- stanje smetenosti
- depresivno raspoloženje
- razdvajanje normalnih mentalnih procesa (disocijacija)
- halucinacije (slušne ili vidne)
- ubilačke misli
- poteškoće sa spavanjem
- povećanje ili smanjenje seksualne želje
- manjak energije
- promjene mentalnog stanja
- opsesivne misli
- osjećaj akutne i onesposobljavajuće tjeskobe (napad panike)
- pravljenje nevoljnih pokreta koji nemaju svrhu (psihomotorna hiperaktivnost)
- hiperaktivnost mišića tijela (hiperkinezija), nemogućnost mirovanja (nemir)
- nagon za pomicanjem nogu koji nije moguće kontrolirati (sindrom nemirnih nogu), pokreti usta, jezika i udova koje nije moguće kontrolirati (tardivna diskinezija)
- poremećaj spavanja
- namjerne samoubilačke misli
- nenormalno razmišljanje
- nestabilnost (osjećaj vrtnje)
- promjena osjeta okusa
- poremećaj pamćenja
- neuobičajen osjećaj na koži (parestezija)
- osjećaj vezanosti čvrste vrpce oko glave (tenzijska glavobolja), migrena
- poteškoće fokusiranja očiju, zamagljen vid
- povećana osjetljivost sluha
- palpitacije, promjene ritma srca
- pad krvnog tlaka pri ustajanju što može dovesti do nesvjestice

- povišen krvni tlak
- bolovi ili smetnje u trbuhu
- izostanak lučenja slina ili nedovoljno lučenje slina
- proljev
- probavne tegobe
- suhe usne
- zubobolja
- djelomičan ili potpun nedostatak dlaka, abnormalan rast dlaka
- osip, koprivnjača
- grčenje i ukočenost mišića, bolovi u mišićima
- bolovi u zglobovima, bol u rukama i nogama, bol u čeljusti
- prisutnost bilirubina u mokraći, prisutnost proteina u mokraći, pokazatelja funkcije bubrega
- bol ili poteškoće pri mokrenju, često mokrenje, poremećaj funkcije bubrega
- seksualna disfunkcija
- poteškoće pri ejakulaciji
- nenormalno povećanje dojki, bol u dojkama, lučenje mlijeka iz dojki
- izostanak ili neredovitost menstruacija
- glasanje i pokreti koje nije moguće kontrolirati (Touretteov poremećaj)
- zimica
- poteškoće u hodu
- malaksalost
- bol u prsnom košu
- vrućica
- namjerno predoziranje
- učinci na funkciju štitnjače, što se vidi iz krvnih pretraga
- povišen kolesterol u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, snižen lipoprotein visoke gustoće, snižen lipoprotein niske gustoće, što se vidi iz krvnih pretraga
- povišena glukoza (šećer) u krvi, povišen inzulin u krvi, povišeni neki jetreni enzimi (pokazatelj funkcije jetre), što se vidi iz krvnih pretraga
- povišen ili snižen testosteron u krvi, povišen hormon koji stimulira štitnjaču u krvi, što se vidi iz krvnih pretraga
- promjene na elektrokardiogramu
- snižen hemoglobin, snižene razine bijelih krvnih stanica (koje se bore protiv infekcije), što se vidi iz krvnih pretraga.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Latuda

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Latuda sadrži

- Djelatna tvar je lurasidon.
Jedna 18,5 mg tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 18,6 mg lurasidona.
Jedna 37 mg tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 37,2 mg lurasidona.
Jedna 74 mg tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 74,5 mg lurasidona.
- Drugi sastojci su manitol, prethodno geliran škrob, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza 2910, magnezijev stearat (E 470b), titanijev dioksid (E 171), makrogol, žuti željezov oksid (E 172) (prisutan u tabletama od 74 mg), indigotin (E 132) (prisutan u tabletama od 74 mg) i karnauba vosak (E 903).

Kako Latuda izgleda i sadržaj pakiranja

- Latuda 18,5 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, filmom obložene okrugle tablete s utisnutim „LA“
- Latuda 37 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, filmom obložene okrugle tablete s utisnutim „LB“
- Latuda 74 mg filmom obložene tablete su blijedo zelene, filmom obložene ovalne tablete s utisnutim „LD“.

Latuda filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima veličine 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ili 98 x 1 filmom obloženih tableta u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rim - Italija

Proizvođači

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Bulgaria/ България Анджелини Фарма България ЕООД office@angelini.bg	Luxembourg/ Luxemburg CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Hungary/ Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft office@angelini.hu
Denmark/ Danmark CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Malta CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Germany/ Deutschland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Netherlands/ Nederland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Estonia/ Eesti CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Norway/ Norge CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Greece/ Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
Spain/ España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 00	Poland/ Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda apoio.utente@angelini.pt
Croatia/ Hrvatska Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Romania/ România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovenia/ Slovenija Bonifar d.o.o. Tel: + 386 1 235 0490
Iceland/ Ísland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovak republic/ Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk

Italy/ Italia Angelini S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Suomi/ Finland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Cyprus/Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Sweden/ Sverige CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Latvia/ Latvija CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Northern Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.