

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur
Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur
Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem samsvarar 18,6 mg af lúrasídóni.

Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem samsvarar 37,2 mg af lúrasídóni.

Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem samsvarar 74,5 mg af lúrasídóni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar filmuhúðaðar kringlóttar töflur, 6 mm í þvermál merktar með „LA“

Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar filmuhúðaðar kringlóttar töflur, 8 mm í þvermál merktar með „LB“

Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgrænar filmuhúðaðar sporöskjulaga töflur, 12 mm x 7 mm að stærð og merktar með „LD“

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Latuda er ætlað til meðferðar á geðklofa hjá fullorðnum og unglingum 13 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur er 37 mg af lúrasídóni einu sinni á dag. Ekki er þörf á títrun upphafsskammts. Það er virkt í skömmtum á bilinu 37 til 148 mg einu sinni á dag. Skammtaaukning skal byggjast á mati læknis og klínískri svörun. Hámarksskammtur á sólarhring ætti ekki að fara yfir 148 mg.

Sjúklingar sem fá stærri skammta en 111 mg einu sinni á sólarhring og hætta meðferð lengur en í 3 daga eiga að hefja meðferð að nýju með 111 mg einu sinni á sólarhring og auka síðan í ákjósanlegan skammt. Fyrir alla aðra skammta geta sjúklingar hafið meðferð að nýju með sama skammti án aðlögunar.

Börn

Ráðlagður upphafsskammtur er 37 mg af lúrasídóni einu sinni á dag. Ekki er þörf á títrun upphafsskammts. Það er virkt í skömmum á bilinu 37 til 74 mg einu sinni á dag. Skammtaaukning skal byggjast á mati læknis og klínískri svörun. Hámarksskammtur á sólarhring ætti ekki að fara yfir 74 mg. Sérfræðingur í barnageðlækningum ætti að ávísa lúrasídóni hjá börnum.

Skammtaaðlögun vegna milliverkana

Ráðlagður upphafsskammtur er 18,5 mg og hámarksskammtur af lúrasídóni ætti ekki að fara yfir 74 mg einu sinni á dag í samsettri meðferð með meðalöflugum CYP3A4-hemlum. Skammtaaðlögun lúrasídóns getur verið nauðsynleg í samsettri meðferð með veikum og meðalöflugum CYP3A4-virkjum (sjá kafla 4.5). Sjá kafla 4.3 vegna öflugra CYP3A4-hemla og CYP3A4-virkja.

Skipt um geðrofslyf

Vegna mismunandi lyfhrifa og lyfjahvarfa geðrofslyfja er eftirlit læknis nauðsynlegt þegar skipta þarf yfir í annað geðrofslyf.

Aldraðir

Ráðlagðir skammtar fyrir aldraða sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi ($CrCl \geq 80$ ml/mín.) eru þeir sömu og fyrir fullorðna með eðlilega nýrnastarfsemi. En þar sem nýrnastarfsemi getur verið skert hjá öldruðum getur skammtaaðlögun verið nauðsynleg í samræmi við nýrnastarfsemi (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum sem hafa fengið háa skammta af lúrasídóni. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum sem hafa fengið 148 mg af lúrasídóni. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum ≥ 65 ára sem meðhöndlaðir eru með háum skömmum af lúrasídóni.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun lúrasídóns hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 og < 50 ml/mín.), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 15 og < 30 ml/mín.) og með lokastignýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) er ráðlagður upphafsskammtur 18,5 mg og hámarksskammturinn ætti ekki að fara yfir 74 mg einu sinni á dag. Ekki ætti að gefa sjúklingum með lokastignýrnasjúkdóm lúrasídón, nema væntanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Ef lyfið er notað hjá sjúklingum með lokastignýrnasjúkdóm er klínískt eftirlit ráðlagt.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun lúrasídóns hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Aðlögun skammts er ráðlögð hjá sjúklingum með í meðallagi skerta (Child-Pugh flokkur B) og alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Ráðlagður upphafsskammtur er 18,5 mg. Hámarksskammtur á sólarhring hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi ætti ekki að fara yfir 74 mg og hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi ætti hámarksskammturinn ekki að fara yfir 37 mg einu sinni á dag.

Lyfjagjöf

Latuda filmhúðaðar töflur eru til inntöku og á að taka einu sinni á dag með máltíð. Ef lúrasídón er tekið án matar er talið að útsetning fyrir því verði mun minni en þegar það er tekið með mat (sjá kafla 5.2).

Latuda-töflur á að gleypa í heilu lagi þar sem þær eru beiskar á bragðið. Latuda-töflur á að taka á sama tíma hvern dag til þess að ná hámarksárangri

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Samhliða gjöf öflugra CYP3A4-hemla (t.d. boceprevirs, klarítrómýsíns, kóbísistats, indínávirs, ítrakónazóls, ketókónazóls, nefazódóns, nelfínávirs, pósakónazóls, rítónávirs, sakvínávirs,

telaprevirs, telithromycins, voríkónazóls) og öflugra CYP3A4-virkja (t.d. carbamazepins, fenóbarbítals, fenýtóíns, rifampisíns, jóhannesarjurtar (Hypericum perforatum)) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Það getur tekið nokkra daga til vikur þar til klínískur bati geðrofsmeðferðar verður merkjanlegur. Fylgjast skal náið með sjúklingum á þessu tímabili.

Hætta á sjálfsvígum

Sjálfsvígshættan fylgir geðrofi og í sumum tilvikum hefur verið greint frá henni fljótlega eftir upphaf geðrofsmeðferðar eða þegar skipt er um meðferð. Við meðferð við geðrofi skal hafa náið eftirlit með sjúklingum í mikilli áhættu.

Parkinsonsveiki

Geðrofslyf sem ávísað er til sjúklinga með Parkinsonsveiki geta aukið á undirliggjandi einkennum heilkennis lamariðu. Læknar sem íhuga meðferð með lúrasídóni fyrir sjúklinga með Parkinsonsveiki, skulu því meta hvort ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.

Utanstrýtueinkenni (extrapyramidal symptoms)

Lyf með dópamínhamlandi eiginleika hafa verið tengd við utanstrýtueinkenni þ.m.t. stirðleika, skjálfta, grímulíkt andlit, vöðvaspennutruflanir, munnvatnsslefu, hangandi líkamsstöðu og óeðlilegt göngulag. Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á fullorðnum sjúklingum með geðklofa kom fram aukin tíðni utanstrýtueinkenna eftir meðferð með lúrasídóni samanborið við lyfleysu.

Síðkomin hreyfitruflun

Lyf með dópamínhamlandi eiginleika hafa verið tengd við síðkomna hreyfitruflun sem einkennist af reglulegum, ósjálfráðum hreyfingum, aðallega í tungu og/eða andliti. Ef einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram skal íhuga að hætta meðferð með geðrofslyfjum, þ. á m. lúrasídóni.

Hjarta- og æðasjúkdómar/lenging QT-bils.

Gæta skal varúðar þegar lúrasídóni er ávísað til sjúklinga með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma eða fjölskyldusögu um lengingu QT-bils, kalíumbrest og við samhliða notkun á öðrum lyfjum sem talin eru geta lengt QT-bil.

Krampar

Lúrasídón skal notað með varúð hjá sjúklingum með sögu um krampa eða aðra sjúkdóma sem hugsanlega geta lækkað krampaþröskuldinn.

Illkynja sefunarheilkenni (NMS)

Greint hefur verið frá illkynja sefunarheilkenni, sem einkennist af ofurhita, vöðvastífleika, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu, áhrifum á meðvitund og hækkaðri sermisþéttni kreatínfosfókínasa, í tengslum við lúrasídón. Önnur einkenni geta verið vöðvarauðamiga (rákvöðvaleysing) og bráð nýrnabilun. Í slíkum tilfellum skal hætta meðferð með lúrasídóni.

Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Notkun lúrasídóns hefur ekki verið rannsökuð hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp.

Heildardánartíðni

Í safngreiningu á 17 klínískum samanburðarrannsóknnum kom fram aukin hætta á dauðsföllum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp sem meðhöndlaðir voru með öðrum ódæmigerðum geðrofslyfjum þ.m.t. risperídóni, aripíprazóli, ólanzapíni og quetiápíni, samanborið við lyfleysu.

Heilablóðfall

Í slembuðum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá sjúklingum með vitglöp kom fram u.þ.b. 3-föld aukning áhættu á aukaverkunum á heilaæðar með ódæmigerðum geðrofslyfjum þ.m.t. risperídóni, aripíprazóli og ólanzapíni. Orsökina fyrir þessari auknu áhættu er ekki þekkt. Ekki er hægt

að útiloka aukna áhættu með öðrum geðrofslyfjum eða öðrum sjúklingahópum. Lúrasídón skal nota með varúð hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp sem eru með áhættuþætti fyrir heilablóðfalli.

Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá tilvikum bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fá meðferð með geðrofslyfjum. Þar sem sjúklingar í meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum er mikilvægt að greina alla mögulega áhættuþætti fyrir segareki, fyrir og meðan á meðferð með lúrasídóni stendur, og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

Mjólkurveikjublaði (hyperprolactinaemia)

Lúrasídón eykur magn prolaktíns vegna hömlunar á D2 dópamínviðtökum. Kynna ætti sjúklingum einkenni og merki um hækkuð mjókurhormón eins og brjóstastækkun, mjólkurflæði, tíðateppu og getuleysi eða holdrisuvandamál. Leiðbeina ætti sjúklingum að leita lækni aðstoðar ef þeir finna merki og einkenni um slíkt.

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning hefur komið fram við notkun ódæmigerðra geðrofslyfja. Mælt er með klínísku eftirliti með þyngd.

Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum aukaverkana tengdum blóðsykri í klínískum rannsóknum með lúrasídóni, s.s. hækkun á blóðsykri. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með sykursýki og hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir þróun sykursýki.

Réttstöðulágþrýstingur/yfirlið

Lúrasídón getur valdið réttstöðulágþrýstingi, hugsanlega vegna hömlunareiginleika þess á $\alpha 1$ -adrenvirka viðtaka. Íhuga skal eftirlit með stöðubundnum lífsmörkum hjá sjúklingum sem eru viðkvæmir fyrir lágþrýstingi.

Milliverkun við greipaldinssafa

Forðast skal neyslu greipaldinssafa á meðan á meðferð með lúrasídóni stendur (sjá kafla 4.5).

Serótónínheilkenni

Samhliða lyfjagjöf Latuda og annarra serótónvirkra efna, t.d. búprenorfíns/ópíóíða, MAO-hemla, sértækra serótónín-endurupptökuhemla (SSRI), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRI) eða þríhringlaga þunglyndislyfja getur leitt til serótónínheilkennis sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.5).

Ef klínísk skilyrði eru fyrir hendi fyrir samhliða meðferð með öðrum serótónvirkum efnum er ráðlegt að fylgjast vel með sjúklingnum, einkum í upphafi meðferðar og ef skammtar eru stækkaðir.

Einkenni serótónínheilkennis geta meðal annars verið breytingar á andlegu ástandi, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu, frávik í tauga- og vöðvakerfi og/eða einkenni í meltingarfærum. Ef grunur leikur á serótónínheilkenni skal íhuga að minnka skammta eða stöðva meðferð, með hliðsjón af alvarleika einkennanna.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í einni töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamiliverkanir

Vegna megináhrifa lúrasídóns á miðtaugakerfið skal gæta varúðar við samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið og notkun áfengis.

Gæta skal varúðar þegar lúrasídóni er ávísað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bilið, t.d. lyfjum við hjartsláttartruflunum úr flokki IA (t.d. kínidíni og dísópyramíði) og lyfjum við hjartsláttartruflunum úr flokki III (t.d. amíódaróni og sótalóli), sumum andhistamínlyfjum, sumum öðrum geðrofslyfjum og sumum malariulyfjum (t.d. meflókíni).

Gæta skal varúðar við samhliða lyfjagjöf Latuda og annarra serótónvirkra efna, t.d. búprenorfíns/óþíóíða, MAO-hemla, sértækra serótónín-endurupptökuhemla (SSRI), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemla (SNRI) eða þríhringlaga þunglyndislyfja þar sem aukin hættu er á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif samhliða gjafar lúrasídóns og greipaldinsafa hafa ekki verið metin. Greipaldinsafi hamlar CYP3A4 og getur aukið sermisþéttni lúrasídóns. Forðast skal neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með lúrasídóni stendur.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lúrasídón

Lúrasídón og virka umbrotsefni þess ID-14283 hafa bæði áhrif á lyfhrifaverkun dópamín viðtaka og serótón viðtaka. Lúrasídón og virka umbrotsefni þess ID-14283 umbrotna að mestu fyrir tilstilli CYP3A4.

CYP3A4-hemlar

Lúrasídón má ekki nota með öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. boceprevirs, klarítrómýsíní, kóbísístats, indínávírí, ítrakónazólí, ketókónazólí, nefazódóní, nelfínávírí, pósakónazólí, rítónávírí og sakvínávírí, telaprevírí, telithromycíní, vórikónazólí) (sjá kafla 4.3).

Samhliða gjöf lúrasídóns og öfluga CYP3A4-hemilsins ketókónazólís olli 9-faldri og 6-faldri aukningu á útsetningu fyrir lúrasídóni virka umbrotsefnis þess ID-14283, talið í þeirri röð.

Samhliða gjöf lúrasídóns og pósakónazólís (sterkur CYP3A4 hemill) leiddi til u.þ.b. 4-5 faldrar aukningar á útsetningu fyrir lúrasídóni. Viðvarandi áhrif pósakónazólís á útsetningu fyrir lúrasídóni komu fram í 2-3 vikur eftir að samhliða gjöf pósakónazólís var hætt.

Samhliða gjöf lúrasídóns og lyfja sem hamla CYP3A4 í meðallagi mikið (t.d. diltíazems, erýtrómýcíní, flúkónazólís og verapamílís) getur aukið útsetningu fyrir lúrasídóni. Áætlað er að meðalöflugur CYP3A4-hemlar leiði til 2-5-faldrar aukningar á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefni.

Samhliða gjöf lúrasídóns og diltíazems (forðalyfs), sem er meðalöflugur CYP3A4-hemill leiddi til 2,2-faldrar og 2,4-faldrar aukningar á útsetningu lúrasídóns og ID-14283 í þeirri röð (sjá kafla 4.2). Notkun diltíazems án forðaverkunar gæti leitt til enn meiri útsetningar fyrir lúrasídóni.

CYP3A4-virkjar

Lúrasídón má ekki nota með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. carbamazepíns, fenóbarbítals, fenýtóíns, rífampisíns, jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*)) (sjá kafla 4.3).

Samhliða gjöf lúrasídóns og öfluga CYP3A4 virkjans rífampicín olli 6-faldri lækkun á útsetningu fyrir lúrasídóni.

Við samhliða gjöf lúrasídóns og veikra CYP3A4-virkja (t.d. armodafíníls, amprenavírs, aprepítants, prednísóns, rúfínamíðs) eða meðalöflugra CYP3A4-virkja (t.d. bosentans, efavírenz, etravíríns, módafíníls, nafcillíns), má gera ráð fyrir <2-faldri lækkun á útsetningu fyrir lúrasídóni meðan á samhliða gjöf stendur og í allt að 2 vikur eftir að meðferð með veikum eða meðalöflugum CYP3A4-virkjum er hætt.

Þegar lúrasídón er gefið samhliða veikum til meðalöflugum CYP3A4-virkjum þarf að fylgjast vandlega með verkun lúrasídóns og skammtaæðlun gæti þurft.

Flutningsprótein

Lúrasídón er *in vitro* hvarfefni P-gp og BCRP og mikilvægi þessa *in vivo* er óljóst. Samhliða gjöf lúrasídóns og P-gn og BCRP-hemla gætu aukið útsetningu fyrir lúrasídóni.

Hugsanleg áhrif lúrasíðóns á önnur lyf

Samhliða gjöf lúrasíðóns og mízazolams, sem er næmt CYP3A4-hvarfefni, leiddi til < 1,5-faldrar aukningar á útsetningu fyrir mízazolam. Eftirlit er ráðlagt þegar lúrasíðón og CYP3A4-hvarfefni sem þekkt eru fyrir að hafa þröngt lækningalegt bil (t.d. astemízól, terfenadín, císapríð, pímozíð, kínídín, beprídíl eða ergotalkalóíðar [ergotamín, díhýðroergotamín]) eru gefin samhliða.

Samhliða gjöf lúrasíðóns og digoxíns (P-gp hvarfefni) jók ekki útsetningu fyrir digoxíni og jók C_{max} aðeins smávægilega (1,3 –falt), því er talið að lúrasíðón megi gefa samhliða digoxíni. Lúrasíðón er *in vitro* hemill útflæðisflutningspróteinsins P-gp og ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægi P-gp hömlunar í þörmum. Samtímis gjöf P-gp hvarfefnisins dabícatran etexílat getur aukið plasmabéttni dabícatrans.

Lúrasíðón er *in vitro* hemill útflæðisflutningspróteinsins BCRP og ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægi BCRP hömlunar í þörmum. Samtímis gjöf hvarfefa BCRP getur aukið plasmabéttni þessara hvarfefa.

Samhliða gjöf lúrasíðóns og lítíums sýndi fram á að lítíum hefur óveruleg klínísk áhrif á lyfjahvörf lúrasíðóns, því er skammtaæðlögun lúrasíðóns ekki nauðsynleg þegar það er gefið samhliða lítíum. Lúrasíðón hefur ekki áhrif á béttni lítíums.

Í klínískri milliverkanarannsókn á áhrifum samhliða notkunar lúrasíðóns og samsettra getnaðarvarna til inntöku, þ.á m. norgestímats og etínýlestradíóls, kom fram að lúrasíðón hafði engin klínísk eða tölfærðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarinnar eða á magn kynhormónabíndiglóbúlínsins (SHBG). Því má gefa lúrasíðón samhliða getnaðarvörnum til inntöku.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun lúrasíðóns á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um áhrif á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota lúrasíðón á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Nýburar sem verða fyrir útsetningu fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. lúrasíðóni) á þriðja þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir, þ.m.t. utanstrýtueinkenni og/eða fráhrarfseinkenni sem eru mismunandi að alvarleika og lengd, eftir fæðingu. Tilkynnt hefur verið um æsing, ofstælingu, slekju, skjálfta, svefnhöfga, öndunarerfiðleika eða erfiðleika við fæðugjöf. Því ætti að fylgjast vandlega með nýburum.

Brjóstagjöf

Lúrasíðón skildist út í mjólk þegar það var gefið mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort lúrasíðón eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Aðeins ætti að íhuga brjóstagjöf kvenna sem fá lúrasíðón ef hugsanlegur ávinningur af meðferð réttlætir hugsanlega áhættu fyrir barnið.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á ýmis áhrif á frjósemi, sérstaklega tengdum aukningu prólaktíns, sem ekki eru talin skipta máli við æxlun manna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lúrasíðón hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum skal ráðlagt að gæta varúðar við stjórn hættulegra véla, þar á meðal ökutækja og reiðhjóla, þar til þeir eru nokkuð vissir um

að lúrasíðón hafi ekki neikvæð áhrif á þessa hæfni (sjá kafla 4.8). Að því er varðar öryggi á vegum úti, er unglingum sem ekki hafa náð aldri til að aka bifreið þó heimilt að fara ferða sinna hjólandi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi lúrasíðóns hefur verið metið við skammtana 18,5 – 148 mg í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðklofa, sem fengu allt að 52 vikna meðferð og einnig eftir markaðssetningu lyfsins. Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) voru hvíldaróþol, ógleði og svefnleysi.

Samantekt aukaverkana í töflu

Aukaverkanir sem byggðar eru á sameinuðum upplýsingum eru flokkaðar í töflu 1 hér að neðan eftir líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana sem greint var frá í klínískum rannsóknum er sett fram í töflu eftir tíðniflokkum. Notuð eru eftirfarandi hugtök og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir hjá fullorðnum byggðar á sameinuðum upplýsingum

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Nefkoxsbólga		
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Eósínfíklager (eosinophilia) Hvítfrumnafæð	Daufkyrningafæð**
Ónæmiskerfi		Ofnæmi			
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning Minnkuð matarlyst	Hækkaður blóðsykur Blóðnatríum-lækkun		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Æsingur Kvíði Eirðarleysi	Martröð Geðstjarfi Kvíðakast	Sjálfsvígshæðun	Svefntruflanir****
Taugakerfi	Hvíldaróþol	Svefnhöfgi* Heilkenni lamariðu (Parkinsonism) ** Sundl Slekja*** Hreyfitruflun	Svefnhöfgi Tormæli Síðkomin hreyfitruflun Yfirlið Krampi	Illkynja sefunarheilkenni (NMS) Heilablóðfall	
Augu			Þokusýn		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Eyru og vöfundarhús			Svimi		
Hjarta		Hraðtaktur	Hjartaöng Fyrstu gráðu gáttaslegla-rof Hægtaktur		
Æðar		Háþrýstingur	Lágþrýstingur Réttstöðulágþrýstingur Hitasteypa Hækkaður blóðþrýstingur		
Meltingarfæri	Ógleði	Niðurgangur Uppköst Meltingartruflanir Ofseyting munnavatns Munnþurrkur Verkur í efri hluta kviðarhols Óþægindi í maga	Vindgangur Kyngingar-tregða Magabólga		
Lifur og gall			Aukning alanínamínó-transferasa		
Húð og undirhúð		Útbrot Kláði	Ofsvitnun	Ofnæmisbjúgur	Stevens-Johnson-heilkenni
Stoðkerfi og bandvefur		Bakverkur Stirðleiki í stoðkerfi	Stirðleiki í liðum Vöðvaverkir Hálsverkur	Rákvöðvalýsa	
Nýru og þvægfæri		Hækkað kreatínín í sermi	Þvægláts-tregða	Nýrnabilun	
Meðganga, sængurlega og burðarmál					Fráhvarfsheilkenni nýbura (sjá 4.6)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfær i og brjóst			Aukning á prolaktíni í blóði Ristruflanir Tíðateppa Tíðaverkir	Verkur í brjóstum Mjólkurflæði (galactorrhea)	Brjóstastækkun*** *
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta	Truflanir á göngulagi	Skyndilegur dauði	
Rannsóknaniðurstöður		Hækkaður kreatín-fosfókínasi í blóði			

*Svefnhöfgi felur í sér hugtökin: svefnsækni, ofursvefnhöfgi, slæving og svefnhöfgi

**Heilkenni lamariðu felur í sér hugtökin: hæghreyfingar, tannhjólástirðnun (cogwheel rigidity), slefa, utanstrýtukvilli, vanhreyfingar, vöðvastirðleiki, heilkenni lamariðu, skynhreyfiproskahefting og skjálfti

*** Vöðvaspennnutruflun felur í sér hugtökin: vöðvaspennnutruflun, augnvöðvakreppa, vöðvaspennnutruflun í munni og kjálka, krampi í tungu, hálssveigur (torticollis) og kjálkastjarfi.

****Aukaverkanir komu fram í 2. og 3. stigs rannsóknnum með og án samanburðar en atvikin eru of fá til að hægt sé að meta tíðnina.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá unglingum

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Nefkoksbólga Nefslímubólga Sýking í efri hluta öndunarvegjar		
Blóð og eitlar			Daufkyrningafæð		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi		
Innkirtlar		Mjólkurkeikjublæði (þ.m.t. aukning á prolaktíni í blóði)	Eitlingakeppur (autoimmune thyroiditis) Of mikil andrógenframleiðsla Skjaldvakabrestur		
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst Aukin matarlyst	Hækkun insúlíns í blóði		
Geðræn vandamál		Óeðlilegir draumar Æsingur Kvíði Þunglyndi Svefnleysi	Árásarhneigð Sinnuleysi Ringlun Geðlægð Hugrof Ofskynjanir (heyrn)		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðn i ekki þekk t
		Geðrof (psychotic disorder) Geðklofi Spenna	Ofskynjanir (sjón) Manndrápshugleiðingar Hvatvísi Erfiðleikar við að festa svefn Minnkuð kynhvöt Aukin kynhvöt Áhugaleysi Breytingar á andlegu ástandi Þráhyggjuhugsanir Kvíðakast Skynhreyfiofþvirkni (psychomotor hyperactivity) Eirðarleysi Svefntruflanir Sjálfsvígshugsanir Svefnleysi sem felur í sér að vakna of snemma (terminal insomnia) Óeðlilegar hugsanir		
Taugakerfi	Hvíldaróþol Höfuðverkur Svefnhöfði*	Einbeitingarskortur Sundl Hreyfitruflun Slekja*** Heilkenni lamariðu (Parkinsonism)**	Réttstöðusundl Bragðtruflun Ofhreyfni Minnisskerðing Mígreni Náladofi Skynhreyfiofþvirkni (psychomotor hyperactivity) Fótaóeirð Síðkomin hreyfitruflun Spennuhöfuðverkur		
Augu			Sjónstillingarerfiðleikar Þokusýn		
Eyru og vöndarhús			Ofnæm heyrn (hyperacusis)		
Hjarta		Hraðtaktur	Hjartsláttarónot Ofanslegilsaukaslög		
Æðar			Réttstöðulágþrýstingur Háþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Verkur í munni og koki Mæði		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðn i ekki þekk t
Meltingarfæri	Ógleði	Hægðatregða Munnþurrkur Ofseyting munnavatns Uppköst	Óþægindi í kvið Verkir ofarlega í kvið Munnvatnsþurrð Niðurgangur Meltingartruflanir Varaþurrkur Tannpína		
Húð og undirhúð		Ofsvitnun	Hármissir Óeðlilegur hárvöxtur Útbrot Ofsakláði		
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvastífni	Liðverkir Vöðvaherpingur Stirðleiki í stoðkerfi Vöðvaverkir Verkir í útlimum Kjálkaverkur		
Nýru og þvagfæri			Gallrauði í þvagi Þvaglátstregða Þvagtruflanir Ofsamiga Prótínmiga Nýrnakvilli		
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflun	Tíðateppa Verkur í brjóstum Sáðlátstruflanir Mjólkurflæði (galactorrhea) Brjóstastækkun hjá körlum Óreglulegar tíðir Fátíðir Kynlífsvandamál		
Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand			Tourette-heilkenni		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þróttleysi Þreyta Skapstygð	Kuldahrollur Truflanir á göngulagi Lasleiki Brjóstverkur sem er ekki frá hjarta Sóthiti		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðn i ekki þekk t
Rannsóknaniðurstöður		Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði Aukning á C-viðbragðsnæmu prótíni Þyngdartap Þyngdaraukning	Aukning alanínamínótransferasa Jákvæð mótefni gegn skjaldkirtli Aukning aspartatamínótransferasa Lækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Hækkað kólesteról í blóði Hækkaður blóðsykur Aukning á insúlíni í blóði Lækkun á testósteróni í blóði Hækkun skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði Aukning þríglýseríða í blóði Stytting á PR-bili á hjartarafriti Lækkun á blóðrauða Lækkað HDL-kólesteról Lækkað LDL-kólesteról		
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			Vísvitandi ofskömmun		

*Svefnhöfgi felur í sér eftirfarandi aukaverkanir sem komu fram hjá unglingum: svefnsækni, slæving og svefnhöfgi.

**Heilkenni lamariðu (parkinsonism) felur í sér eftirfarandi aukaverkanir sem komu fram hjá unglingum: tannhjólasterðun (cogwheel rigidity), utanstrýtukvilli, vanhreyfingar, heilkenni lamariðu og skjálfti.

*** Vöðvaspennnutruflun felur í sér eftirfarandi aukaverkanir sem komu fram hjá unglingum: slekja, augnvöðvakreppa og hálssveigur (torticollis).

Lýsing á völdum aukaverknum

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum um ofnæmisviðbrögð í húð og öðrum líkamshlutum í tengslum við meðferð með lúrasídóni, þ.m.t. einhver tilvik um Stevens-Johnson-heilkenni.

Áhugaverð tilvik í flokknum

Utanstrýtueinkenni: Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum var tíðni tilkynnta atvika sem tengdust utanstrýtueinkennum, að undanskildu hvíldaróþoli og eirðarleysi, 13,5% hjá einstaklingum sem fengu lúrasídón á móti 5,8% hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni hvíldaróþols hjá einstaklingum sem fengu lúrasídón var 12,9% á móti 3,0% hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Í skammtíma samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá unglingum var tíðni tilkynnta atvika sem tengdust utanstrýtueinkennum, að undanskildu hvíldaróþoli, 5,1% hjá

einstaklingum sem fengu lúrasíðón á móti 1,8% hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni hvíldaróþols hjá einstaklingum sem fengu lúrasíðón var 8,9% á móti 1,8% hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu.

Vöðvaspennutruflun: Einkenni vöðvaspennutruflunar, sem er langvarandi óeðlilegur samdráttur vöðvahópa, geta komið fram hjá næmum einstaklingum á fyrstu dögum meðferðar. Einkenni vöðvaspennutruflunar eru m.a.: krampi í hálsvöðvum sem getur valdið þrengslum í hálsi, kyngingarörðugleikum, öndunarörðugleikum og/eða útstæðri tungu. Þótt einkennin geti komið fram eftir litla skammta koma þau oft fram og eru alvarlegri og kröftugri eftir stærri skammta af fyrstu kynslóðar geðrofslyfjum. Aukin hætta á bráðri vöðvaspennutruflun hefur komið fram hjá körlum og í yngri aldurshópum.

Bláæðasegarek: Greint hefur verið frá tilfellum bláæðasegareks, þ.m.t. tilfellum lungnasegareks og segamyndunar í djúpbláðum, með samhliða notkun geðrofslyfja - Tíðni óþekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Meðferð ofskömmtnunar

Ekkert sértækt mótefni er til við lúrasíðóni. Því skal beita viðeigandi stuðningsmeðferð og náíð eftirlit læknis skal vara þar til sjúklingur nær sér.

Hefja skal strax eftirlit með starfsemi hjarta- og æðakerfis, m.a. með stöðugu eftirliti með hjartarafriti vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana. Ef meðferð er veitt við hjartsláttartruflunum, er fræðileg hætta á lengingu á QT-bili af völdum dísóþýramíðs, prókaínamíðs og kíníðíns þegar þau eru gefin sjúklingum með bráða ofskömmtnun lúrasíðóns. Á sama hátt geta eiginleikar bretylíums til alfa-hömlunar aukið við eiginleika lúrasíðóns og leitt til vandmeðfarins lágþrýstings.

Gera þarf viðeigandi ráðstafanir varðandi lágþrýsting og blóðrásarbilun. Ekki ætti að nota adrenalín, dópamín eða önnur adrenerg lyf með beta-örvandi virkni, þar sem beta-örvun getur aukið lágþrýsting vegna alfa-hömlunar af völdum lúrasíðóns. Ef um alvarleg utanstrýtueinkenni er að ræða skal gefa andkólínvirk lyf.

Íhuga ætti magaskolun (eftir barkaþræðingu ef sjúklingurinn er meðvitundarlaus) og gjöf virkra lyfjakola ásamt hægðalosandi lyfjum.

Hugsanlega skert meðvitund (obtundation), krampar eða vöðvaspennuviðbragð í höfði og hálsi eftir ofskömmtnun getur valdið hættu á ásvelgingu við framkölluð uppköst.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, geðrofslyf. ATC-flokkur: N05AE05

Verkunarháttur

Lúrasíðón er sértækur hemill á dópamín- og mónóamínáhrif. Lúrasíðón binst kröftuglega við dópamínvirk D2- og serótónínvirk 5-HT2A og 5-HT7-viðtaka með mikilli bindisækni upp á 0,994,

0,47 og 0,495 nM, í þeirri röð. Einnig hamlar það α 2c-adrenvirka viðtaka og α 2a-adrenvirka viðtaka með bindisæknina 10,8 og 40,7 nM, í þeirri röð. Lúrasídón er einnig hálförvi 5HT-1A viðtakans með bindisæknina 6,38 nM. Lúrasídón binst hvorki histamínvirkum né múskarínvirkum viðtökum.

Verkunarháttur virka umbrotsefnis lúrasídóns ID-14283 sem er í litlu magni er svipaður verkunarhætti lúrasídóns.

Þegar heilbrigðir einstaklingar fengu lúrasídón í skömmtum á bilinu 9 til 74 mg sást skammtaháð lækkun á bindingu 11C-raklópríðs í jáeindaskanna (PET), sem er D2/D3 viðtaka bindill, við rófu (caudate), gráhyði (putamen) og ventral striatum.

Lyfhrif

Lúrasídón var gefið á skammtabilinu 37 – 148 mg í klínískum meginrannsóknum á verkun.

Verkun

Sýnt var fram á virkni lúrasídóns til meðferðar á geðklofa í fimm fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu, tvíblindum, 6 vikna rannsóknum á einstaklingum sem uppfylltu skilyrði Greiningar- og tölfraðihandbókar geðraskana (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), fjórðu útgáfu (DSM-IV), fyrir geðklofa. Skammtar lúrasídóns, sem voru mismunandi í þessum fimm rannsóknum, voru á bilinu 37 til 148 mg af lúrasídóni einu sinni á dag. Í skammtíma rannsóknunum var aðal endapunkturinn skilgreindur sem meðaltalsbreytingin frá upphafsgildi að viku 6 í jákvæðum og neikvæðum heildarstigum heilkenniskvarðans (PANSS), sem er fullgild fjölþátta skrá sem samanstendur af fimm þáttum sem meta jákvæð einkenni, neikvæð einkenni, óskipulagðar hugsanir, stjórnlaus óvild/spennu og kvíða/þunglyndi. Lúrasídón sýndi fram á betri verkun en lyfleysa í 3. stigs rannsóknum (sjá töflu 2). Lúrasídón sýndi fram á marktæka aðgreiningu frá lyfleysu allt frá 4. degi. Auk þess var lúrasídón betra en lyfleysa á fyrirfram skilgreindum aukaendapunktum á Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) kvarðanum. Verkun var einnig staðfest í síðari greiningu á svörum meðferðar (skilgreind sem $\geq 30\%$ lækkun frá upphafsgildi í heildarstigafjölda PANSS).

Tafla 3: Rannsóknir á geðklofa hjá fullorðnum: Heildarstigafjöldi á jákvæðum og neikvæðum heilkenniskvarða fyrir geðklofa (PANSS) - breyting frá upphafsgildi að viku 6 - MMRM (Mixed-effects Model for Repeated measures) fyrir rannsóknir D1050229, D1050231 og D1050233: Greining samkvæmt meðferðaráætlun

Tölfræði rannsóknar	Lyfleysa	Lúrasídón skammtur (b)				Virk stýring (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Rannsókn D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Meðaltal við upphafsgildi (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Munur á meðferð samanborið við lyfleysu						
Mat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-gildi	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Rannsókn D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121

Tölfræði rannsóknar	Lyfleysa	Lúrasídón skammtur (b)				Virkt stýring (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Meðaltal við upphafsgildi (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Munur á meðferð samanborið við lyfleysu						
Mat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-gildi	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Rannsókn D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Meðaltal við upphafsgildi (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Munur á meðferð samanborið við lyfleysu						
Mat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-gildi	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olanzapín 15 mg í rannsókn D1050231, hæg losun quetiapíns (XR) 600 mg í rannsókn D1050233.

N er fjöldi einstaklinga í áætluðu líkani.

(b) p-gildi fyrir lúrasídón samanborið við lyfleysu voru aðlöguð fyrir margfaldan samanburð. P-gildi fyrir olanzapín og quetiapín XR í samanburði við lyfleysu voru ekki aðlöguð.

Í skammtímarannsóknum kom samband á milli skammts og svörunar ekki fram.

Sýnt var fram á langtíma viðhaldsáhrif lúrasídóns (37 til 148 mg lúrasídón einu sinni á dag) í 12 mánaða jafngildisrannsókn með quetiapíni með hæg losun (200 til 800 mg einu sinni á dag). Lúrasídón var jafngilt quetiapíni með hæg losun hvað varðar tímasetningu bakslags geðklofa. Lúrasídón olli smávægilegri aukningu á líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðli (meðaltal (SD) frá upphafsgildi að 12. mánuði: 0,73 (3,36) kg og 0,28 (1,17) kg/m², í þeirri röð) í samanburði við quetiapín með hæg losun (1,23 (4,56) kg og 0,45 (1,63) kg/m², í þeirri röð). Í heildina hafði lúrasídón óveruleg áhrif á þyngd og aðra efnaskiptaþætti, að meðtöldu heildarkólesteróli, þríglýseríðum og magni glúkósa.

Í langtímarannsókn á öryggi fengu klínískt stöðugir sjúklingar meðferð með 37-111 mg af lúrasídóni eða 2-6 mg af risperídóni. Í rannsókninni var tíðni bakslags á 12 mánuðum 20% fyrir lúrasídón og 16% fyrir risperídón. Munurinn var nálægt því að vera tölfræðilega marktækur.

Í langtímarannsókn sem gerð var til að meta viðhaldsáhrif verkunar var meiri verkun með lúrasídón en lyfleysu í að hafa stjórn á einkennum og seinka bakslagi geðklofa. Eftir að sjúklingar höfðu fengið meðferð við bráðafasa og haldið stöðugum í minnst 12 vikur með lúrasídóni var þeim slembiraðað tvíblint til annaðhvort að halda áfram með lúrasídón eða lyfleysu, þar til þeir fengu bakslag með einkennum geðklofa. Í aðalgreiningunni á tíma sem leið fram að bakslagi, þar sem sjúklingar sem hættu meðferð og höfðu ekki fengið bakslag voru ekki taldir með eftir að þeir hættu meðferð, leið marktækt lengri tími fram að bakslagi hjá sjúklingum sem fengu lúrasídón samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (p=0,039). Kaplan-Meier mat á líkum á bakslagi í viku 28 er 42,2% fyrir lúrasídón

og 51,2% fyrir lyfleysu. Líkur á að meðferð sé hætt af hvaða ástæðum sem er í viku 28 eru 58,2% fyrir lúrasídón og 69,9% fyrir lyfleysu ($p=0,072$).

Börn

Geðklofi

Verkun Latuda var metin í 6 vikna slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá unglingum (13 til 17 ára) sem uppfylltu skilyrði DSM-IV-TR fyrir geðklofa ($N=326$). Sjúklingum var slembiraðað til að fá annan af tveimur föstum Latuda -skömmtum (37 eða 74 mg/sólarhring) eða lyfleysu.

Helsta mælitækið sem notað var til að meta teikn og einkenni geðrænna vandamála var jákvæði og neikvæði heilkenniskvarðinn fyrir geðklofa (PANSS). Annað lykilmælitæki var CGI-S-mælikvarðinn.

Latuda reyndist betra en lyfleysa við að lækka skor á PANSS og CGI-S, í báðum skammtahópnum, í viku 6. Að meðaltali kom ekki fram aukinn ávinningur af skammtinum 74 mg/sólarhring samanborið við skammtinn 37 mg/sólarhring.

Aðalniðurstöður verkunar eru settar fram í töflu 4.

Tafla 4 Aðalniðurstöður verkunar (heildarstigafjöldi á jákvæðum og neikvæðum heilkenniskvarða fyrir geðklofa (PANSS)) - breyting frá upphafsgildi að viku 6- MMRM fyrir geðklofarannsókn D1050301 hjá unglingum: Greining samkvæmt meðferðaráætlun

Tölfræði rannsóknar	Lyfleysa	Lúrasídón skammtur (a)	
		37 mg	74 mg
Rannsókn D1050301	N=112	N=108	N=106
Meðaltal við upphafsgildi (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Meðaltalsbreyting minnstu fervika (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Munur á meðferð samanborið við lyfleysu			
Mat (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-gildi	--	0,0006	0,0008

N er fjöldi einstaklinga í áætluðu líkani.

(a) p-gildi fyrir lúrasídón samanborið við lyfleysu voru aðlöguð fyrir margfaldan samanburð.

Bætingin í CGI-S-stigum í viku 6 var marktækt ólík niðurstöðunni fyrir lyfleysu í báðum meðferðarhópnum, hópnum sem fékk lúrasídón 74 mg/sólarhring ($-0,42 \pm 0,130$, leiðrétt $p=0,0015$) og hópnum sem fékk lúrasídón 37 mg/sólarhring ($-0,47 \pm 0,130$, leiðrétt $p=0,0008$).

104 vikna framhaldsrannsókn (rannsókn D1050302) var hönnuð til að meta langtímaöryggi, þol og verkun lúrasídóns sem gefið er með breytilegum skömmtum (18,5, 37, 55,5 eða 74 mg/sólarhring) hjá börnum sem luku 6 vikna meðferðartímabili í þremur forrannsóknum með mismunandi ábendingum. Hér á eftir eru eingöngu kynntar niðurstöður fyrir 271 þátttakanda í rannsókn D1050301 með geðklofa. Af þeim luku 186 þátttakendur (68,6%) 52 vikum og 156 (57,6%) þátttakendur luku 104 vikum af breytilegum skömmtum með lúrasídóni 18,5 til 74 mg/sólarhring.

Hjá einstaklingum sem héldu áfram úr D1050301 var meðaltal (95% CI) á heildarstigafjölda PANSS frá tvíblindu upphafsgildi -26,5 (-28,5; -24,5) í viku 28 LOCF (síðasta mæling framreiknuð, last observation carried forward), -28,2 (-30,2; -26,2) í viku 52 LOCF og -29,5 (-31,8; -27,3) í viku 104 LOCF/endapunktur eftir opið tímabil og meðalbreytingin (95% CI) frá upphafsgildi opins tímabils var -9,2 (-11,1; -7,2) í viku 28 LOCF, -10,8 (-13,0; -8,7) í viku 52 LOCF og -12,2 (-14,5; -9,8) í viku 104 LOCF/endapunktur eftir opið tímabil.

Geðhvarfapunglyndi

Skammtímavirkni lúrasíðóns var rannsökuð í 6-vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, lyfleysustýrðri rannsókn hjá börnum og unglingum (sjúklingar 10-17 ára) sem uppfylltu skilyrði Handbókar um greiningu og upplýsingar geðsjúkdóma, fimmta útgáfa (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)) fyrir alvarleg þunglyndistilvik tengd geðhvörfum af gerð I með eða án hraðra sveifla og án geðrofseinkenna (N=350). Sjúklingum var slembiraðað á breytilega skammta af lúrasíðóni 18-74 mg daglega eða lyfleysu.

Aðalendapunktur var skilgreindur sem meðalbreyting frá grunnildi að viku 6 í heildarstigafjölda á Þunglyndisskala barna (Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R)). Megin aukaendapunktur var stigafjöldi fyrir þunglyndi samkvæmt Altækri klínískri virkni – geðhvörf, alvarleiki sjúkdóms (Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S)). Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan mun lúrasíðóni í vil fyrir þessa endapunkta fyrir heildarfjölda sjúklinga sem voru rannsakaðir, sem kom þegar fram í viku 2 og hélst við hverja rannsóknarskoðun þar til rannsókn lauk. Þó náðust aðalendapunktur og megin aukaendapunktur ekki fyrir yngri sjúklinga (undir 15 ára aldri). Lyfleysu-aðlöguð meðaltalsbreyting minnstu fervika (least squares (LS)) (95% CI) frá grunnildi að viku 6 LOCF í CDRS-R heildarstigafjölda fyrir lúrasíðón hópinn var -1,8 (-5,6, 2,0) hjá sjúklingum á aldrinum 10-14 ára og -8,6 (-12,4, -4,8) hjá sjúklingum á aldrinum 15-17 ára (tafla 5).

Öryggi lúrasíðóns hjá börnum sem tóku þátt í þessari skammtímarannsókn samræmist almenn því sem greinst hefur þegar fullorðnir hafa hlotið meðferð með ofangreindum ábendingum, þó er munur á tíðni algengustu aukaverkana hjá börnum fyrir ógleði (mjög algengar), niðurgangi (algengar) og minnkaðri matarlyst (algeng) samanborið við fullorðna (algengar, tíðni ekki þekkt og sjaldgæfar, í þeirri röð).

Tafla 5 Rannsókn á geðhvarfapunglyndi barna: Heildarstigafjöldi á Þunglyndisskala barna (CDRS-R) og þunglyndisstig (Þunglyndi) á Altækri klínískri virkni-geðhvörf, alvarleiki sjúkdóms (CGI-BP-S) - Breyting frá upphafsgildi að viku 6 - MMRM fyrir rannsókn D1050326: Greining samkvæmt meðferðaráætlun

Kennistærðir	Tölfræði rannsóknar	Lyfleysa		Lúrasíðón skammtur 18,5-74 mg (a) (b)
Aðalendapunktur Heildarstigafjöldi CDRS-R	Meðaltal við upphafsgildi (SD) LS meðalbreyting (SE) Munur á meðferð og lyfleysu Mat (SE; 95% CI) p-gildi	N=170		N=173
		58,6 (8,26)		59,2 (8,24)
		-15,3 (1,08)		-21,0 (1,06)
		--		-5,7 (1,39; -8,4 til -3,0)
		--		<0,0001
Megin aukaendapunktur: CGI-BP-S þunglyndisstig		N=170		N=173
	Meðaltal við upphafsgildi (SD)	4,5		4,6
	LS meðalbreyting (SE)	-1,05 (0,087)		-1,49 (0,085)
	Munur á meðferð og lyfleysu			
	Mat (SE; 95% CI)	--		-0,44 (0,112; - 0,66 til -0,22)
	p-gildi	--		<0,0001

N er fjöldi einstaklinga.

(a) p-gildi fyrir lúrasídón samanborið við lyfleysu voru aðlöguð fyrir margfaldan samanburð.

(b) Lúrasídón skammtar 18,5, 37, 55,5, 74 mg samsvara 20, 40, 60 og 80 einingum af lúrasíðónhýðróklóríð.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Lúrasíðón nær hámarkssemmisþéttu eftir u.þ.b. 1-3 klst.

Í rannsókn á áhrifum matvæla jókst meðaltal C_{max} og AUC u.þ.b. 2-3 falt og 1,5-2 falt, í þeirri röð, þegar það var gefið með mat miðað við það magn sem mældist á fastandi maga.

Dreifing

Eftir gjöf á 37 mg af lúrasíðóni var meðaltal áætlaðs dreifingarrúmmáls 6.000 l. Lúrasíðón er mikið bundið (~ 99%) semispróteinum.

Umbrot

Lúrasíðón umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Helstu ferli lífumbrotanna eru oxandi N-alkýlsvipting, hýðroxýlering á norbornan hring og S-oxun.

Lúrasíðón umbrotnar í tvö virk umbrotsefni (ID-14283 og ID-14326) og tvö óvirk umbrotsefni (ID-20219 og ID-20220). Lúrasíðón og umbrotsefni þess, ID-14283, ID-14326, ID-20219 og ID-20220, svara til u.þ.b. 11,4; 4,1; 0,4; 24 og 11% semisgeislavirkni, í þeirri röð.

CYP3A4 er aðalensímið í umbroti í virka umbrotsefnið ID-14283. Lúrasíðón og virka umbrotsefnið ID-14283 hafa bæði áhrif á lyfhrif við dópamín- og serótónínviðtaka.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er lúrasíðón ekki hvarfefni CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1 ensíma.

Lúrasíðón sýndi enga beina eða veika hömlun *in vitro* (bein eða tímaháð) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) á cytókróm P450 ensímin (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Byggt á þessum upplýsingum er ekki talið að lúrasíðón hafi áhrif á lyfjahlvörf lyfja sem eru hvarfefni CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. Varðandi gjöf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4 og hafa þröngan lækningalegan stuðul, sjá kafla 4.5.

Lúrasíðón er hvarfefni útflæðisflutningspróteinanna P-gp og BCRP *in vitro*. Lúrasíðón tekur ekki þátt í virkum upptökuflutningi með OATP1B1 eða OATP1B3.

Lúrasíðón er P-gp-, BCRP- og OCT1-hemill *in vitro* (sjá kafla 4.5). Byggt á *in vitro* upplýsingum er ekki talið að lúrasíðón hafi hamlandi áhrif svo það hafi klínískt mikilvægi á flutningspróteinin OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K og BSEP.

Brotthvarf

Eftir gjöf lúrasíðóns var helmingunartími brotthvarfs 20-40 klst. Eftir inntöku á geislamerktum skammti skildust u.þ.b. 67% af skammtinum út með hægðum og 19% með þvagi. Þvagið samanstóð aðallega af fjölda umbrotsefna með lágmarksútskilnað móðurefnisins um nýru.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf lúrasíðóns eru skammtaháð innan bilsins fyrir heildardagskammtinn sem er 18,5 mg til 148 mg. Stöðug þéttu lúrasíðóns næst innan 7 daga frá upphafi meðferðar með lúrasíðóni.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Takmörkuðum gögnum hefur verið safnað um heilbrigða einstaklinga ≥ 65 ára. Í þeim gögnum sem safnað var fékkst svipuð útsetning og hjá einstaklingum < 65 ára. Þó má gera ráð fyrir aukinni útsetningu hjá öldruðum einstaklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Sermisþéttni lúrasídóns hækkar hjá heilbrigðum þátttakendum með skerta lifrarstarfsemi úr Child-Pugh flokki A, B og C með 1,5-, 1,7- og 3-falt aukna útsetningu, í þeirri röð.

Skert nýrnastarfsemi

Sermisþéttni lúrasídóns hækkar hjá heilbrigðum þátttakendum með vægt skerta, í meðallagi skerta og alvarlega skerta nýrnastarfsemi með 1,5-, 1,9- og 2-falt aukna útsetningu, í þeirri röð. Einstaklingar með lokastignýrnabilun ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/mín.}$) hafa ekki verið rannsakaðir.

Kyn

Enginn klínískt marktækur munur var á milli kynja á lyfjahvörfum lúrasídóns í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með geðklofa.

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum lúrasídóns í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með geðklofa. Fram kom að asískir einstaklingar höfðu 1,5-falt aukna útsetningu fyrir lúrasídóni í samanburði við hvíta einstaklinga.

Reykingar

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum á lifrarensímum manna er lúrasídón ekki hvarfefni fyrir CYP1A2, því er talið að reykingar hafi ekki áhrif á lyfjahvörf lúrasídóns.

Börn

Lyfjahvörf lúrasídóns voru metin hjá 47 börnum á aldrinum 6-12 ára og 234 unglingum á aldrinum 13-17 ára. Lúrasídón var gefið sem lúrasídón hýdróklóríði í 20, 40, 80, 120 mg (6-17 ára) eða 160 mg (eingöngu 10-17 ára) á sólarhring í allt að 42 daga. Ekki var skýr fylgni milli safnaðrar útsetningar í sermi og aldurs eða líkamsþyngdar. Lyfjahvörf lúrasídóns hjá börnum á aldrinum 6-17 ára voru almennt sambærileg við þau sem sjást hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Helstu niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta af lúrasídóni voru miðlægar innkirtlabreytingar af völdum hækkunar prolaktíns í sermi hjá rottum, hundum og öpum. Há sermisþéttni prolaktíns í langtíma rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá kvenrottum tengdust áhrifum á bein, nýrnahettur og æxlunarvefi. Í langtíma rannsókn á endurteknum skömmtum hjá hundum, tengdist há sermisþéttni prolaktíns áhrifum á karl- og kvenkyns æxlunarvefi.

Lúrasídón hafði engin áhrif á æxlun hjá karlrottum eftir inntöku í skömmtunum 150 mg/kg/dag af lúrasídón hýdróklóríði og kvenkyns rottum í skömmtunum 0,1 mg/kg/dag af lúrasídón hýdróklóríði eða fósturvísisproska snemma á fósturskeiði í skammtinum 15 mg/kg/dag af lúrasídón hýdróklóríði.

Frjósemisrannsókn hjá kvenkyns rottum sýndi fram á lengd gangmál og seinkaða mökun við $\geq 1,5 \text{ mg/kg/dag}$ af lúrasídón hýdróklóríði, en mökunin og frjósemisstuðlar ásamt fjölda gulbúa, hreiðrana og lifandi fóstura lækkaði við 150 mg/kg/dag af lúrasídón hýdróklóríði. Þessi áhrif komu fram vegna mjólkurveikjublæðis (hyperprolactinemia) eftir meðferð með lúrasídóni, sem hafði áhrif á gangferil, mökunarhegðun og viðhald gulbúsins hjá kvenrottum sem leiddi til fækkunar hreiðrana og fjölda lifandi fóstura. Þessi prolaktíntengdu áhrif eru ekki talin skipta máli við æxlun manna.

Stakur skammtur af 10 mg/kg lúrasídón hýdróklóríði sem gefinn var ungafullum rottum leiddi til útsetningar hjá föstri. Í rannsókn á skammtabili hjá ungafullum rottum olli 150 mg/kg/dag af lúrasídón hýdróklóríði vaxtarskerðingu fósturs án merkja um vansköpun. Lúrasídón hafði hvorki vansköpunaráhrif hjá rottum né kaninum við útsetningu sem er svipuð eða undir ráðlögðum hámarksskammti handa mönnum (148 mg af lúrasídóni).

Í endanlegri eiturverkunarrannsókn hjá ungum rottum kom ekki fram nein sýnileg næmni ungra dýra gagnvart tengdum áhrifum lúrasídóns á líkamsþyngd, fæðuinntöku eða klínísk áhrif. Hins vegar komu fram svipuð áhrif og hjá fullorðnum rottum (seinkun í vexti og þroska ásamt mjólkurkveikjublæði). Ofvirkni sem kom fram við ≥ 3 mg/kg/sólarhring á tímabilinu eftir meðferð hefur einnig verið tilkynnt í tengslum við aðra D2-viðtakablokka. Örlítill lækkun á fæðingarþyngd og líkamsþyngd/aukningu líkamsþyngdar kom fram á eftirburðartímabilinu hjá afkvæmum ungra rotta sem höfðu fengið ≥ 30 mg/kg/sólarhring. Við gildið fyrir engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) sem var 3 mg/kg/sólarhring, var útsetning fyrir lúrasídóni og flestum umbrotsefnum þess minni en sú sem náðist við ráðlagðan klínískan skammt fyrir unglinga, 13 ára og eldri.

Lúrasídón skildist út í mjólk þegar það var gefið mjólkandi rottum.

Lúrasídón hafði ekki eiturverkun á erfðafeni í prófunarlotum. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum á mýs og rottur komu fram æxli í mjólkurkirtlum og/eða heiladingli sem talin eru orsakast af auknu magni prolaktíns í blóði. Þessar niðurstöður eru algengar hjá nagdýrum sem meðhöndluð hafa verið með geðrofslyfjum með hamlandi verkun dópamíns D2 og eru taldar vera sértækar fyrir nagdýr.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur

Kjarni

Mannítól (E 421)

Sterkja, forhleypt

Natríumkroskarmellósi (E 468)

Hýprómellósi 2910 (E 464)

Magnesíumsterat (E 470b)

Töfluhúð

Hýprómellósi 2910 (E 464)

Títandíoxíð (E 171)

Makrógól 8000

Karnúbavax (E 903)

Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur

Kjarni

Mannítól (E 421)

Sterkja, forhleypt

Natríumkroskarmellósi (E 468)

Hýprómellósi 2910 (E 464)

Magnesíumsterat (E 470b)

Töfluhúð

Hýprómellósi 2910 (E 464)

Títandíoxíð (E 171)

Makrógól 8000

Karnúbavax (E 903)

Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur

Kjarni

Mannítól (E 421)

Sterkja, forhleypt

Natríumkroskarmellósi (E 468)

Hýprómellósi 2910 (E 464)

Magnesíumsterat (E 470b)

Töfluhúð

Hýprómellósi 2910 (E 464)

Títandíoxíð (E 171)

Makrógól 8000

Járnoxíð, gult (E 172)

Indígótín (E 132)

Karnúbavax (E 903)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjurnar innihalda 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 eða 98 x 1 töflu í ál/ál rifgötuðum stakskammta þynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Angelini Pharma S.p.A

Viale Amelia 70, 00181

Róm - Ítalía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/14/913/015-021

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. mars 2014

Dagsetning síðustu útgáfu endurnýjunar markaðsleyfis: 14. nóvember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur
lúrasídón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem samsvarar 18,6 mg af lúrasídóni.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
98 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Róm - Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Latuda 18.5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Latuda 18,5 mg töflur
lúrasídón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Angelini Pharma S.p.A

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur
lúrasídón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem samsvarar 37,2 mg af lúrasídóni.

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
98 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Róm - Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Latuda 37 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Latuda 37 mg töflur
lúrasídón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Angelini Pharma S.p.A

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur
lúrasídón

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem samsvarar 74,5 mg af lúrasídóni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 x 1 filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla
56 x 1 filmuhúðuð tafla
60 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
98 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Róm - Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Latuda 74 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**ÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Latuda 74 mg töflur
lúrasídón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Angelini Pharma S.p.A

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur

Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur

Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur

lúrasídón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Latuda og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Latuda
3. Hvernig nota á Latuda
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Latuda
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Latuda og við hverju það er notað

Latuda inniheldur virka efnið lúrasídón og tilheyrir hópi lyfja sem kallast geðrofslyf. Það er notað til að meðhöndla einkenni geðklofa hjá fullorðnum (18 ára og eldri) og unglingum 13–17 ára. Lúrasídón virkar með því að hamla viðtaka í heilanum þar sem dópamín og serótónín bindast. Dópamín og serótónín eru taugaboðefni (efni sem gerir taugafrumum kleift að koma boðum á milli sín) sem eiga þátt í einkennum geðklofa. Með því að hamla viðtaka þeirra í heilanum tekur lúrasídón þátt í því að gera virkni heilans eðlilega og dregur þannig úr einkennum geðklofa.

Geðklofi er sjúkdómur sem lýsir sér með ofheyrn, ofsjónum eða ofskynjunum, ranghugmyndum, óvenjulegri tortryggni, óframfærni, samhengislausu tali og hegðun og tilfinningalegri flatneskju. Einstaklingar með þessa röskun geta einnig verið þunglyndir, kvíðafullir, sakbitnir eða taugaspenntir. Þetta lyf er notað til að bæta einkennum geðklofa.

2. Áður en byrjað er að nota Latuda

Ekki má nota Latuda:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lúrasídóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú tekur lyf sem kunna að hafa áhrif á magn lúrasídóns í blóði t.d.:
 - lyf við sveppasýkingum, t.d. ítrakónazól, ketókónazól (nema sem hársápa), pósakónazól eða vórikónazól
 - lyf við sýkingum t.d. sýklalyfin klarítrómýsín eða telitrómýsín
 - lyf við HIV-sýkingum t.d. kóbísístat, indínavír, nelfínavír, rítónavír og sakvínavír
 - lyf við langvinnri lifrabólgu eins og boceprevír og telaprevír
 - lyf við þunglyndi, nefazódón
 - lyf við berklum, rífampisín
 - lyf við flogum eins og karbamezapín, fenóbarbital og fenýtóín
 - jurtalyf við þunglyndi, Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Það getur tekið nokkra daga eða vikur áður en lyfið nær fullri virkni. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um þetta lyf.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Latuda er notað eða meðan á meðferð stendur, sérstaklega ef þú ert með:

- sjálfsvígshugleiðingar eða hegðun
- Parkinsonsveiki eða vitglöp
- sögu um ástand sem einkennist m.a. af háum hita og vöðvastífleika (einnig þekkt sem illkynja sefunarheilkenni) eða ef þú hefur einhvern tíma fundið fyrir stífni, skjálfta eða erfiðleikum við hreyfingu (utanstrýtueinkenni) eða óeðlilegum hreyfingum í tungu eða andliti (síðkomin hreyfitruflun). Þú þarft að gera þér grein fyrir að þetta ástand getur stafað af lyfinu
- hjartasjúkdóm eða ert á meðferð við hjartasjúkdómi sem hefur tilhneigingu til að lækka blóðþrýsting eða hefur fjölskyldusögu um óreglulegan hjartslátt (þ.m.t. lengingu QT-bils)
- sögu um krampa (flog) eða flogaveiki
- sögu um blóðtappa eða ef einhver í fjölskyldu þinni hefur sögu um blóðtappa, þar sem lyf við geðklofa hafa verið tengd myndun blóðtappa
- stækkuð brjóst karla (kvenleg karlbrjóstastækkun), útferð mjólkur úr geirvörtu (mjólkurflæði), stöðvaðar tíðir (tíðateppa) eða risvandamál
- sykursýki eða tilhneigingu til sykursýki
- skerta nýrnastarfsemi
- skerta lifrarástarfsemi
- þyngdaraukningu
- blóðþrýsingsfall þegar þú stendur upp sem getur valdið yfirliði. .
- ávanabinding ópíóíða (meðhöndluð með búprenorfíni) eða mikill verkur (meðhöndlaður með ópíóíðum) eða þunglyndi eða annað ástand sem er meðhöndlað með þunglyndislyfjum. Notkun þessara lyfja samtímis Latuda getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Latuda“).

Ef þú hefur einhvern af þessum sjúkdómum skaltu leita ráða hjá læknum, þar sem hann gæti þurft að aðlagða skammtinn eða fylgjast nánar með þér eða stöðva meðferð með Latuda.

Börn og unglingar

Ekki gefa þetta lyf börnum yngri en 13 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Latuda

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú tekur:

- önnur lyf sem einnig virka á heilann þar sem áhrif þeirra gætu haft neikvæð viðbótaráhrif á áhrif Latuda á heilann
- lyf sem lækka blóðþrýsting þar sem þetta lyf getur einnig lækkað blóðþrýsting
- lyf við Parkinsonsveiki og fótaóeirð (t.d. levódópa) þar sem lyfið getur dregið úr áhrifum þeirra
- lyf sem innihalda afleiður ergotalkalóíða (notuð til að meðhöndla mígreni) og önnur lyf, þ.m.t. terfenadín og astemizól (notuð til að meðhöndla frjókornaofnæmi og annað ofnæmi), císapríð (notað til að meðhöndla meltingarvandamál), pímozíð (notað til að meðhöndla geðræna sjúkdóma), kínidín (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma) og beprídíl (notað við brjóstverk)
- lyf sem innihalda búprenorfín (notuð til að meðhöndla ávanabindingu ópíóíða) eða ópíóíðar (notaðir til að meðhöndla mikla verki) eða þunglyndislyf á borð við móklóbemíð, tranýlcýprómín, sítalópram, esítalópram, flúoxetín, flúvoxamín, paroxetín, sertralín, dúloketín, venlafaxín, amitríptýlín, doxepín eða trímípramín. Þessi lyf geta haft milliverkanir við Latuda og þú gætir fengið einkenni á borð við ósjálfráða, taktfasta vöðvasamdrætti, þ.m.t. í vöðvunum sem stjórna augnhreyfingum, æsing, ofskynjanir, dá, aukna svitamyndun, skjálfta, ýkt viðbrögð, aukna vöðvaspennu og líkamshita yfir 38°C. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir slíkum einkennum.

Látið lækninn vita ef eitthvert ofangreindra lyfja er notað þar sem hann gæti þurft að breyta skammti lyfsins meðan á meðferð með Latuda stendur.

Eftirfarandi lyf kunna að auka magn lúrasíðóns í blóðinu:

- diltíazem (við háum blóðþrýstingi)
- erýtrómýcín (gegn sýkingum)
- flúkónazól (til að meðhöndla sveppasýkingar)
- verapamíl (við háum blóðþrýstingi eða brjóstverk).

Eftirfarandi lyf kunna að draga úr magni lúrasíðóns í blóðinu:

- amprenavir, efavírenz, etravirin (til meðferðar á HIV sýkingu)
- aprepítant (til að meðhöndla ógleði og uppköst)
- armódafíníl, módafíníl (við syfju)
- bósentan (við háþrýstingi eða sárum á fingrum)
- nafcillin (gegn sýkingum)
- prednisón (gegn bólgujúkdómum)
- rúfínamíð (við flogum).

Látið lækninn vita ef eitthvert þessara lyfja er notað þar sem hann gæti þurft að breyta skammti Latuda.

Notkun Latuda með mat, drykk eða áfengi

Forðast ætti notkun áfengis meðan á töku þessa lyfs stendur. Það er vegna þess að áfengi mun hafa viðbótar neikvæð áhrif.

Ekki á að drekka greipaldinsafa meðan lyfið er notað. Greipaldin getur haft áhrif á hvernig lyfið virkar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki á að nota lyfið á meðgöngu nema læknirinn hafi samþykkt það.

Ef læknirinn ákveður að hugsanlegur ávinningur af meðferð á meðgöngu réttlæti hugsanlega áhættu fyrir ófædda barnið mun læknirinn fylgjast vel með barninu eftir fæðingu. Það er vegna þess að eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað lúrasíðón síðustu þrjá mánuði meðgöngu:

- skjálfti, vöðvastífni og/eða vöðvaslappleiki, syfja, æsingur, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við fæðugjöf.

Ef barnið fær einhver af þessum einkennum skal hafa samband við lækninn.

Ekki er vitað hvort lúrasíðón berst í brjóstamjólk. Látið lækninn vita ef barn er haft á brjósti eða ef brjóstgjöf er ráðgerð.

Akstur og notkun véla

Syfja, sundl og sjóntruflanir geta komið fram meðan á meðferð með lyfinu stendur (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Ekki aka, hjóla eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en vitað er að lyfið hefur ekki neikvæð áhrif.

Latuda inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í einni töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Latuda

Notið lyfið alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Lækningin ákveður skammtinn sem getur ráðist af:

- hversu vel þú svarar skammti
- ef þú tekur einhver önnur lyf (sjá kafla 2, Notkun annarra lyfja samhliða Latuda)
- ef þú átt við nýrna- eða lifrarkvæðinguna að stríða.

Fullorðnir (18 ára og eldri)

Ráðlagður upphafsskammtur er 37 mg einu sinni á dag.

Lækningin gæti aukið eða minnkað skammtinn innan skammtabilsins 18,5 mg til 148 mg einu sinni á dag. Hámarksskammtur ætti ekki fara yfir 148 mg einu sinni á dag.

Unglingar 13–17 ára

Ráðlagður upphafsskammtur er 37 mg af lúrasídoni einu sinni á dag.

Lækningin gæti aukið eða minnkað skammtinn innan skammtabilsins 37 mg til 74 mg einu sinni á dag. Hámarksskammtur á sólarhring ætti ekki að fara yfir 74 mg.

Hvernig taka á Latuda

Gleypið töflurnar í heilu lagi með vatni þar sem þær eru beiskar á bragðið. Best er að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi til að auðveldara sé að muna eftir að taka lyfið. Lyfið á að taka með mat eða strax eftir máltíð því það bætir frásog þess og verkun.

Ef tekinn er stærri skammtur af Latuda en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um á að láta lækningin tafarlaust vita. Syfja, þreyta, óeðlilegar líkamshreyfingar, erfiðleikar við að standa og ganga, sundl vegna lækkaðs blóðþrýstings og óeðlilegur hjartsláttur getur komið fram.

Ef gleymist að taka Latuda

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef gleymist að taka einn skammt á að taka næsta skammt daginn eftir. Ef gleymist að taka tvo eða fleiri skammta á að hafa samband við lækningin.

Ef hætt er að nota Latuda

Ef þú hættir að nota lyfið hættir það að virka. Þú skalt ekki hætta að taka lyfið nema lækningin gefi fyrirmæli um það þar sem einkennin geta komið aftur.

Leitið til lækningisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna skaltu leita læknishjálp þegar í stað:

- veruleg ofnæmisviðbrögð sem geta lýst sér með hita, bólgu í munni, andliti, vörum eða tungu, mæði, kláða, húðútbrotum og stundum lækun blóðþrýstings (ofnæmi). Þessi viðbrögð eru algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- alvarleg blóðruútbrot sem hafa áhrif á húðina, munninn, augun og kynfærin (Stevens-Johnson heilkenni). Tíðni þessara aukaverkana er óþekkt
- hiti, svitamyndun, vöðvastífleiki og skert meðvitund. Þetta gætu verið einkenni sjúkdóms sem kallast illkynja sefunarheilkenni. Þessi viðbrögð eru mjög sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- blóðtappar í bláæðum, einkum í fótleggjum (einkenni eru m.a. bólga, verkur og roði á fótlegg), sem geta borist með blóðæðum til lungnanna og valdið brjóstverk og öndunarerfiðleikum. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skaltu leita læknishjálp þegar í stað.

Eftirfarandi aukaverkanir kunna einnig að koma fram hjá fullorðnum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- eirðarleysi, erfiðleikar við að sitja kyrr
- ógleði
- svefnleysi.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Heilkenni lamariðu: Þetta er lækisfræðilegt heiti sem lýsir mörgum einkennum sem eru m.a. aukin munnvatnsmyndun, slefa, kippir þegar útlímur eru beygðir, hægur, minnkaðar eða skertar hreyfingar líkamans, svipbrigðaleysi í andliti, vöðvastífleiki, stirðleiki í hálsi, vöðvastirðleiki, stutt, dragandi, hröð skref og skortur á eðlilegum hreyfingum handa við gang, stöðugt blikk sem svörun við banki á enni (óeðlilegt viðbragð)
- talörðugleikar, óeðlilegar vöðvahreyfingar; samansafn einkenna sem kallast utanstrýtueinkenni sem fela venjulega í sér óeðlilegar, tilgangslaugar, ósjálfráðar vöðvahreyfingar
- hraður hjartsláttur
- hækkaður blóðþrýstingur
- sundl
- vöðvakrampar og stirðleiki
- uppköst
- niðurgangur
- bakverkur
- útbrot og kláði
- meltingartruflanir
- munnþurrkur eða of mikil munnvatnsframleiðsla
- kviðverkur
- svefnörðugleikar, þreyta, æsingur og kvíði
- þyngdaraukning
- hækun á kreatínfosfókínasa (ensím í vöðvum) - sést í blóðprufum
- kreatínínhækun (viðmið um nýrnastarfsemi) – sést í blóðprufum
- minnkuð matarlyst.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- þvoglumæli
- martraðir
- erfiðleikar við að kyngja
- erting í magaslímhúð
- skyndileg kvíðatilfinning
- krampar (flog)
- brjóstverkur
- vöðvaverkir
- tímabundið meðvitundarleysi
- tilfinning eins og allt hringsnúist
- óeðlileg taugaboð í hjarta
- hægur hjartsláttur
- liðverkir
- erfiðleikar við gang
- stíf líkamsstaða
- hækkað prolaktín í blóði, hækun á blóðsykri, hækun ákveðinna lifrarensíma, kemur fram í blóðprufum
- blóðþrýstingur fellur þegar staðið er upp, getur valdið yfirliði

- kvef
- hitasteypa
- þokusýn
- svitamyndun
- verkur við þvaglát
- ósjálfráðar hreyfingar munns, tungu og útlíma (síðkomin hreyfitruflun)
- lágt natríum í blóði sem getur valdið þreytu og ringlun, vöðvakippum, flogum og dái (blóðnatríumlækkun)
- þróttleysi (drungi)
- vindgangur
- hálsverkur
- risvandamál
- sársaukafullar eða engar tíðablæðingar
- fækkun rauðra blóðkorna (sem bera súrefni um líkamann).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Rákvöðvalýsa, sem er niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til losunar á innihaldi vöðvatrefja (mýóglóbíns) inn í blóðrásina og lýsir sér sem vöðvaverkur, uppköst, ringlun, óeðlilegur hjartsláttur og -taktur og hugsanlega dökkt þvag
- aukning á eósínófilum (tegund hvítra blóðkorna)
- bólgur undir yfirborði húðar (ofsabjúgur)
- vísvitandi sjálfsskaði
- heilablóðfall
- nýrnabilun
- fækkun hvítra blóðkorna (sem berjast gegn sýkingum)
- verkir í brjóstum, mjólkurseyting frá brjóstum
- skyndilegur dauði.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- minnkuð gildi fyrir undirhóp hvítra blóðkorna (daufkyrningar)
- svefntruflanir
- hjá nýfæddum börnum getur eftirfarandi komið fram: æsingur, aukin eða minnkuð vöðvaspenna, skjálfti, syfja, öndunarörðugleikar eða erfiðleikar við fæðugjöf
- óeðlileg brjóstastækkun.

Greint hefur verið frá smávægilegri aukningu á dauðsföllum hjá öldruðum með vitglöp sem fengu lyf við geðklofa, í samanburði við þá sem ekki fengu lyfin.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir hjá unglingum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- eirðarleysi, erfiðleikar við að sitja kyrr
- höfuðverkur
- syfja
- ógleði.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnkuð eða aukin matarlyst
- óeðlilegir draumar
- erfiðleikar með svefn, spenna, æsingur, kvíði og skapstyggð
- máttleysi, þreyta
- þunglyndi
- geðrof: þetta er læknisfræðilegt heiti sem lýsir mörgum geðsjúkdómum sem valda óeðlilegum hugsunum og skynjunum; fólk með geðrof missir tengsl við raunveruleikann
- einkenni geðklofa

- einbeitingarskortur
- svimatilfinning
- óeðlilegar, ósjálfráðar hreyfingar (hreyfitruflun)
- óeðlileg vöðvaspenna, þ.m.t. hálssveigur og ósjálfráðar augnhreyfingar upp á við
- Heilkenni lamariðu: Þetta er læknisfræðilegt heiti sem lýsir mörgum einkennum sem eru m.a. aukin munnvatnsmyndun, slefa, kippir þegar útlímir eru beygðir, hægar, minnkaðar eða skertar hreyfingar líkamans, svipbrigðaleysi í andliti, vöðvastífleiki, stirðleiki í hálsi, vöðvastirðleiki, stutt, dragandi, hröð skref og skortur á eðlilegum hreyfingum handa við gang, stöðugt blikk sem svörun við banki á enni (óeðlilegt viðbragð)
- hraður hjartsláttur
- hægðatregða
- munnþurrkur eða of mikil munnvatnsframleiðsla
- uppköst
- svitamyndun
- vöðvastífni
- risvandamál
- hækkun á kreatínfosfókínasa (ensím í vöðvum), sést í blóðprufum
- hækkun á prolaktíni í blóði (hormón), sést í blóðprufum
- þyngdaraukning eða þyngdartap.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmi
- almennt kvef, sýkingar í hálsi og nefi
- minnkuð virkni skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli
- árásargimi, hvatvísi
- sinnuleysi
- ringlunarástand
- geðlægð
- aðgreining frá venjulegum hugrænum ferlum (hugrof)
- ofskynjanir (heyrn eða sjón)
- manndrápshugsanir
- erfiðleikar með svefn
- aukin eða minnkuð kynhvöt
- þróttleysi
- breytingar á geði
- þráhyggjuhugsanir
- tilfinning um bráðan og lamandi kvíða (kvíðakast)
- ósjálfráðar hreyfingar án tilgangs (skynhreyfiofyrirgengi)
- ofvirkni í líkamsvöðvum (ofhreyfni), erfitt að vera kyrr (eirðarleysi)
- stjórnlaus hvöt til að hreyfa fætur (fótaóeirð), stjórnlausar hreyfingar munns, tungu og útlima (síðkomin hreyfitruflun)
- svefntruflanir
- vísvitandi sjálfsvígshugsanir
- óeðlilegar hugsanir
- óstöðugleiki (svimatilfinning)
- breytingar á bragðskyni
- minnisskerðing
- óeðlileg tilfinning í húð (náladofi)
- tilfinning eins og band sé vafið þétt um höfuð (spennuhöfuðverkur), mígreni
- erfiðleikar með sjónskerpu, þokusýn
- aukið næmi heyrnar
- hjartsláttarónot, breytingar á hjartslætti
- blóðþrýstingur fellur þegar staðið er upp, getur valdið yfirliði
- hækkaður blóðþrýstingur

- verkur eða óþægindi í kvið
- skortur á munnvatnsframleiðslu eða engin munnvatnsframleiðsla
- niðurgangur
- meltingartruflanir
- varapurrkur
- tannpína
- hármisssir að fullu eða hluta til, óeðlilegur hárvöxtur
- útbrot, ofsakláði
- vöðvakrampar og stífleiki í vöðvum, vöðvaverkir
- liðverkir, verkur í handleggjum og fótleggjum, verkur í kjálka
- gallrauði í þvagi, prótín í þvagi, merki um nýrnastarfsemi
- verkur eða erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát, nýrnakvilli
- kynlífsvandamál
- truflanir á sáðláti
- óeðlileg brjóstastækkun, verkur í brjóstum, mjólkurseyting úr brjóstum
- engar tíðablæðingar eða óreglulegar tíðablæðingar
- gefur frá sér stjórnlaus hljóð og hreyfingar (Tourette-heilkenni)
- kuldahrollur
- erfiðleikar við að ganga
- lasleiki
- brjóstverkur
- hiti
- vísvitandi ofskömmun
- áhrif á virkni skjaldkirtils sem sést í blóðprufum, hækkað kólesteról í blóði, hækkun þríglýseríða í blóði, lækkað HDL-kólesteról, lækkað LDL-kólesteról, sést í blóðprufum
- hækkaður blóðsykur, aukning á insúlíni í blóði, aukning á ákveðnum lifrarensímum (merki um lifrarástarfsemi) sem sést í blóðprufum
- aukið eða minnkað testósterón í blóði, hækkun á skjaldkirtilsörvandi hormóni sem sést í blóðprufum
- breytingar á hjartalínuriti
- lækkaður blóðrauði, fækkun hvítra blóðkorna (sem berjast gegn sýkingum) sem sést í blóðprufum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Latuda

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Latuda inniheldur

- Virka innihaldsefnið er lúrasídón.
Hver 18,5 mg tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem jafngildir 18,6 mg lúrasídón.
Hver 37 mg tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem jafngildir 37,2 mg lúrasídón.
Hver 74 mg tafla inniheldur lúrasídón hýdróklóríð sem jafngildir 74,5 mg lúrasídón.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, forhleypt sterkja, natríum kroskarmellósi, hýprómellósi 2910, magnesíumsterat (E 470b), titandíoxíð (E171), makrógól, gult járnóxið (E172) (í 74 mg töflum), indígótín (E132) (í 74 mg töflum) og karnúbavax (E903).

Lýsing á útliti Latuda og pakkingastærðir

- Latuda 18,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, filmuhúðaðar, kringlóttar töflur merktar með „LA“
- Latuda 37 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, filmuhúðaðar, kringlóttar töflur merktar með „LB“
- Latuda 74 mg filmuhúðaðar töflur eru fólgrænar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga töflur merktar með „LD“.

Latuda filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkingastærðum sem innihalda 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 98 x 1 filmuhúðaða töflu í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Róm - Ítalía

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/ Belgique/ Belgien

CNX Therapeutics Netherlands B.V.
medinfo@cnx-therapeutics.com

Lithuania/ Lietuva

CNX Therapeutics Netherlands B.V.
medinfo@cnx-therapeutics.com

Bulgaria/ България Анжелини Фарма България ЕООД office@angelini.bg	Luxembourg/ Luxemburg CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Hungary/ Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft office@angelini.hu
Denmark/ Danmark CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Malta CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Germany/ Deutschland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Netherlands/ Nederland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Estonia/ Eesti CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Norway/ Norge CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Greece/ Ελλάδα Angelini Pharma Hellas ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ info@angelinipharma.gr	Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
Spain/ España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 05	Poland/ Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda farmacovigilancia@angelini.pt
Croatia/ Hrvatska Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Romania/ România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovenia/ Slovenija Bonifar d.o.o. Tel: + 386 1 235 0490
Iceland/ Ísland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovak republic/ Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk

Italy/ Italia Angelini Pharma S.p.A. Tel: +39 071 809 809	Suomi/ Finland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Cyprus/Κύπρος Angelini Pharma Hellas ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ info@angelinipharma.gr	Sweden/ Sverige CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Latvia/ Latvija CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.