

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latuda 18,5 mg, compresse rivestite con film
Latuda 37 mg, compresse rivestite con film
Latuda 74 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Latuda 18,5 mg, compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene lurasidone cloridrato equivalente a 18,6 mg di lurasidone.

Latuda 37 mg, compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene lurasidone cloridrato equivalente a 37,2 mg di lurasidone.

Latuda 74 mg, compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene lurasidone cloridrato equivalente a 74,5 mg di lurasidone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Latuda 18,5 mg, compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda, da 6 mm e con impressa la dicitura 'LA'

Latuda 37 mg, compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda, da 8 mm e con impressa la dicitura 'LB'

Latuda 74 mg, compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore verde chiaro, di forma ovale, da 12 x 7 mm e con impressa la dicitura 'LD'

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Latuda è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 13 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione adulta

La dose iniziale raccomandata è di 37 mg di lurasidone una volta al giorno. Non è necessario alcun aumento graduale della dose iniziale. È efficace in un intervallo di dose compreso tra 37 e 148 mg una volta al giorno. Gli aumenti della dose devono basarsi sul giudizio del medico e sulla risposta clinica osservata. La dose giornaliera massima non deve superare i 148 mg.

Pazienti che assumono dosi più alte di 111 mg una volta al giorno che interrompono il trattamento per più di 3 giorni devono riprendere con 111 mg una volta al giorno e aumentare gradualmente fino alla

dose ottimale. Per tutte le altre dosi i pazienti possono riprendere con la dose precedente senza necessità di aumentarla gradualmente.

Popolazione pediatrica

La dose iniziale raccomandata è di 37 mg di lurasidone una volta al giorno. Non è necessario alcun aumento graduale della dose iniziale. È efficace in un intervallo di dose compreso tra 37 e 74 mg una volta al giorno. Gli aumenti della dose devono basarsi sul giudizio del medico e sulla risposta clinica osservata. La dose giornaliera massima non deve superare i 74 mg. Nei bambini, lurasidone deve essere prescritto da un esperto in psichiatria pediatrica.

Aggiustamento della dose dovuta alle interazioni

Quando usato in associazione a inibitori moderati di CYP3A4, si raccomanda una dose iniziale di 18,5 mg e la dose massima di lurasidone non deve superare i 74 mg una volta al giorno. Potrebbe essere necessario aggiustare la dose di lurasidone quando usato in associazione a induttori lievi e moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5). Per inibitori e induttori forti del CYP3A4, vedere il paragrafo 4.3.

Passaggio da un medicinale antipsicotico a un altro

In considerazione dei diversi profili farmacodinamici e farmacocinetici dei medicinali antipsicotici, è richiesta la supervisione di un medico quando si ritiene clinicamente appropriato passare a un altro antipsicotico.

Pazienti anziani

Le raccomandazioni posologiche per i pazienti anziani con funzione renale nella norma ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$) sono le stesse degli adulti con funzione renale nella norma. Tuttavia, poiché i pazienti anziani potrebbero presentare una funzione renale ridotta, potrebbe essere necessario aggiustare la dose in base allo stato della funzione renale (vedere paragrafo “Compromissione renale”).

Sono disponibili dati limitati sul trattamento di pazienti anziani con lurasidone ad alte dosi. Non sono disponibili dati sul trattamento di pazienti anziani con 148 mg di lurasidone. Si deve usare cautela nel trattamento di pazienti di età ≥ 65 anni con lurasidone ad alte dosi.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lurasidone nei pazienti che presentano una lieve compromissione renale.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina (CrCl) ≥ 30 e $< 50 \text{ ml/min}$), severa ($\text{CrCl} > 15$ e $< 30 \text{ ml/min}$) e nei pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD) ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), la dose iniziale raccomandata è 18,5 mg e la dose massima non deve superare i 74 mg una volta al giorno. Lurasidone non deve essere usato nei pazienti con ESRD, a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi. Se usato in pazienti con ESRD, si raccomanda monitoraggio clinico.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lurasidone nei pazienti che presentano una lieve compromissione epatica.

Un aggiustamento della dose è raccomandato nei pazienti con compromissione moderata (classe B di Child-Pugh) e severa (classe C di Child-Pugh) della funzione epatica. La dose iniziale raccomandata è 18,5 mg. La dose giornaliera massima nei pazienti con compromissione epatica moderata non deve superare i 74 mg e nei pazienti con compromissione epatica severa non deve superare i 37 mg una volta al giorno.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Latuda sono per uso orale e devono essere prese una volta al giorno durante un pasto.

Se assunte senza cibo, si prevede che l'esposizione a lurasidone risulti significativamente inferiore rispetto all'assunzione con cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse di Latuda devono essere ingerite intere per mascherarne il sapore amaro. Le compresse di Latuda devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora per agevolare l'aderenza alla terapia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Co-somministrazione di inibitori forti del CYP3A4 (per es. boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo) e di induttori forti del CYP3A4 (p. es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, iperico (*Hypericum perforatum*)) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento con antipsicotici, potrebbero essere necessari da qualche giorno ad alcune settimane per osservare un miglioramento delle condizioni cliniche del paziente. In questo periodo i pazienti devono essere monitorati attentamente.

Comportamento suicida

Il verificarsi di comportamento suicida è insito nelle patologie psicotiche e in alcuni casi è stato riferito poco dopo l'inizio o il cambio della terapia antipsicotica. La terapia antipsicotica deve essere affiancata da un'attenta supervisione nei pazienti ad altro rischio.

Malattia di Parkinson

Se prescritti a pazienti con malattia di Parkinson, i medicinali antipsicotici possono esacerbare i sottostanti sintomi del parkinsonismo. Pertanto all'atto di prescrivere lurasidone a pazienti con malattia di Parkinson, i medici devono valutarne rischi e benefici.

Sintomi extrapiramidali (EPS)

I medicinali con attività antagonista dei recettori della dopamina sono stati associati a reazioni avverse di natura extrapiramidale, tra cui rigidità, tremori, faccia "a maschera" (ipomimia), distonie, perdita di saliva, postura abbassata e andatura anomala. In studi clinici controllati con placebo condotti in pazienti adulti schizofrenici è stato osservato un incremento dell'incidenza di EPS dopo trattamento con lurasidone rispetto al placebo.

Discinesia tardiva

I medicinali con attività antagonista dei recettori della dopamina sono stati associati a induzione di discinesia tardiva, caratterizzata da movimenti ritmici involontari, soprattutto della lingua e/o del viso. Se compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve valutare l'interruzione di tutti gli antipsicotici, compreso lurasidone.

Disturbi cardiovascolari/prolungamento del QT

Si deve usare cautela nel prescrivere lurasidone a pazienti con malattie cardiovascolari note o familiarità per prolungamento del QT, ipokaliemia e in terapia concomitante con altri medicinali che potrebbero prolungare l'intervallo QT.

Crisi epilettiche

Lurasidone deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di crisi epilettiche o altre patologie potenzialmente in grado di abbassare la soglia epilettogena.

Sindrome neurolettica maligna (NMS)

L'uso di lurasidone è stato associato a segnalazioni di sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli della creatinfosfochinasi sierica. Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. In questi casi lurasidone deve essere sospeso.

Pazienti anziani affetti da demenza

Lurasidone non è stato studiato in pazienti anziani affetti da demenza.

Mortalità complessiva

In una meta-analisi di 17 studi clinici controllati, pazienti anziani affetti da demenza e trattati con altri antipsicotici atipici, tra cui risperidone, aripiprazolo, olanzapina e quetiapina, hanno presentato un rischio maggiore di mortalità rispetto ai soggetti trattati con placebo.

Accidente cerebrovascolare

Negli studi clinici randomizzati controllati con placebo condotti in una popolazione affetta da demenza e trattata con alcuni antipsicotici atipici inclusi risperidone, aripiprazolo e olanzapina, è stato rilevato un aumento quasi triplo del rischio di reazioni avverse di natura cerebrovascolare. Il meccanismo alla base di tale aumento del rischio non è noto. Non si può escludere un aumento del rischio per altri antipsicotici o altre popolazioni di pazienti. Lurasidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti anziani affetti da demenza che presentino fattori di rischio per l'ictus.

Tromboembolismo venoso

Con l'uso di medicinali antipsicotici sono stati riferiti casi di tromboembolismo venoso (TEV). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, prima e durante il trattamento con lurasidone si devono identificare tutti i possibili fattori di rischio per il TEV e si devono attuare misure preventive.

Iperprolattinemia

Lurasidone aumenta i livelli di prolattina a causa dell'antagonismo verso i recettori D2 della dopamina. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di un aumento della prolattina, quali ginecomastia, galattorrea, amenorrea e disfunzione erettile. I pazienti devono essere avvertiti di consultare il medico qualora manifesti uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

Aumento ponderale

L'uso di antipsicotici atipici è stato associato ad aumento ponderale. È raccomandato il monitoraggio clinico del peso.

Iperglicemia

Casi rari di reazioni avverse correlate al glucosio, quali aumento della glicemia, sono stati riferiti negli studi clinici su lurasidone. Nei pazienti diabetici e nei pazienti che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito è consigliabile attuare un adeguato monitoraggio clinico.

Ipotensione ortostatica/sincope

Lurasidone può provocare ipotensione ortostatica, forse a causa del suo antagonismo verso i recettori $\alpha 1$ -adrenergici. Nei pazienti soggetti a ipotensione è opportuno valutare il monitoraggio dei parametri vitali in ortostasi.

Interazione con succo di pompelmo

Il succo di pompelmo deve essere evitato durante il trattamento con lurasidone (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome serotoninergica

La co-somministrazione di Latuda e di altri agenti serotoninergici, come buprenorfina/oppioidi, inibitori delle MAO, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) o antidepressivi triciclici potrebbe dare luogo alla sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Se il trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici è clinicamente giustificato, si raccomanda un attento monitoraggio del paziente, in particolare durante l'inizio del trattamento e gli aumenti della dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali. In caso di sospetta sindrome serotoninergica si deve valutare una riduzione della dose o l'interruzione della terapia, in base alla severità dei sintomi.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

In considerazione degli effetti primari di lurasidone sul sistema nervoso centrale, lurasidone deve essere utilizzato con cautela in associazione ad altri medicinali che agiscono a livello centrale e ad alcol.

Si consiglia cautela nel prescrivere lurasidone insieme a medicinali che prolungano l'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA (per es. chinidina, disopiramide) e gli antiaritmici di classe III (per es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni altri antipsicotici e alcuni antimalarici (per es. meflochina).

Latuda deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza con altri agenti serotoninergici, come buprenorfina/oppioidi, inibitori delle MAO, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) o antidepressivi triciclici a causa del maggior rischio di sviluppare sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

La co-somministrazione di lurasidone e succo di pompelmo non è stata valutata. Il succo di pompelmo inibisce il CYP3A4 e potrebbe aumentare la concentrazione sierica di lurasidone. Durante il trattamento con lurasidone si deve evitare di assumere succo di pompelmo.

Potenziale influenza di altri medicinali su lurasidone

Sia lurasidone che il suo metabolita attivo ID-14283 contribuiscono all'effetto farmacodinamico sui recettori dopaminergici e serotoninergici. Lurasidone e il suo metabolita attivo ID-14283 sono metabolizzati principalmente dal CYP3A4.

Inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione di lurasidone con inibitori forti del CYP3A4 (per es. boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di lurasidone e ketoconazolo, inibitore forte del CYP3A4, ha provocato un aumento dell'esposizione a lurasidone ed al suo metabolita attivo ID-14283 di 9 e 6 volte, rispettivamente.

La co-somministrazione di lurasidone e posaconazolo (inibitore forte del CYP3A4) ha provocato un aumento dell'esposizione al lurasidone di circa 4-5 volte. È stato osservato un effetto persistente del posaconazolo sull'esposizione al lurasidone fino a 2-3 settimane dopo l'interruzione della co-somministrazione del posaconazolo.

La co-somministrazione di lurasidone e medicinali che inibiscono moderatamente il CYP3A4 (per es. diltiazem, eritromicina, fluconazolo, verapamil) potrebbe aumentare l'esposizione a lurasidone. Si ritiene che gli inibitori moderati del CYP3A4, abbiano provocato un aumento dell'esposizione ai substrati del CYP3A4 di 2-5 volte.

La co-somministrazione di lurasidone e diltiazem (formulazione a lento rilascio), un inibitore moderato del CYP3A4, ha provocato un aumento dell'esposizione di lurasidone e ID-14283 di 2,2 e 2,4 volte, rispettivamente (vedere paragrafo 4.2). L'uso di una formulazione a rilascio immediato di diltiazem potrebbe provocare un maggiore aumento dell'esposizione a lurasidone.

Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di lurasidone con induttori forti del CYP3A4 (per es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, iperico [*Hypericum perforatum*]) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di lurasidone con rifampicina, induttore forte del CYP3A4 ha provocato una diminuzione dell'esposizione di lurasidone di 6 volte.

La co-somministrazione di lurasidone con induttori lievi (per es. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednisone, rufinamide) e moderati (per es. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) del CYP3A4 dovrebbe provocare una riduzione < 2 volte dell'esposizione a lurasidone durante il periodo di co-somministrazione e fino a 2 settimane dopo l'interruzione degli induttori lievi o moderati del CYP3A4.

Quando lurasidone è co-somministrato con un induttore lieve o moderato del CYP3A4, l'efficacia di lurasidone deve essere attentamente monitorata e può essere necessario un aggiustamento della dose.

Trasportatori

Lurasidone è un substrato di P-gp e BCRP *in vitro* e la sua rilevanza *in vivo* non è chiara. La co-somministrazione di lurasidone con inibitori di P-gp e BCRP può aumentare l'esposizione a lurasidone.

Possibile influenza di lurasidone su altri medicinali

La co-somministrazione di lurasidone e midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, ha provocato un aumento < 1,5 volte dell'esposizione a midazolam. Si raccomanda il monitoraggio quando lurasidone viene co-somministrato con substrati del CYP3A4 caratterizzati da un ristretto indice terapeutico (per es. astemizolo, terfenadina, cisapride, pimoide, chinidina, bepridile o alcaloidi della segale cornuta [ergotamina, diidroergotamina]).

La co-somministrazione di lurasidone e digossina (un substrato della P-gp) non ha provocato un aumento dell'esposizione alla digossina e ha aumentato solo leggermente (di 1,3 volte) la C_{max} ; pertanto, si ritiene che lurasidone possa essere co-somministrato con digossina. Lurasidone *in vitro* è un inibitore del trasportatore di efflusso P-gp e non può essere esclusa la rilevanza clinica dell'inibizione intestinale di P-gp. La co-somministrazione del substrato di P-gp dabigatran etexilato può provocare un aumento della concentrazione plasmatica di dabigatran.

Lurasidone *in vitro* è un inibitore del trasportatore di efflusso BCRP e non può essere esclusa la rilevanza clinica dell'inibizione intestinale di BCRP. La co-somministrazione di substrati di BCRP può provocare un aumento della concentrazione plasmatica di questi substrati.

La co-somministrazione di lurasidone e litio ha fatto rilevare effetti clinicamente trascurabili del litio sulla farmacocinetica di lurasidone; la co-somministrazione di lurasidone e litio non richiede pertanto alcun aggiustamento della dose di lurasidone. Lurasidone non influisce sulle concentrazioni di litio.

Uno studio clinico di interazione farmacologica sull'effetto della co-somministrazione di lurasidone a pazienti in terapia con contraccettivi orali combinati, inclusi norgestimato ed etinilestradiolo, non ha evidenziato effetti clinicamente o statisticamente significativi di lurasidone sulla farmacocinetica del contraccettivo, né sui livelli della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Lurasidone può quindi essere co-somministrato con i contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lurasidone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare gli effetti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto e sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Lurasidone non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

I neonati esposti ad antipsicotici (compreso lurasidone) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di sviluppare reazioni avverse, tra cui sintomi extrapiramidali e/o da sospensione del farmaco, la cui gravità e durata dopo il parto può variare. Vi sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi dell'alimentazione. Conseguentemente, i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento

Lurasidone è risultato escreto nel latte di femmine di ratto in lattazione (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se lurasidone o i suoi metaboliti siano secreti nel latte materno. L'allattamento con latte materno nelle donne in terapia con lurasidone deve essere preso in considerazione soltanto se il potenziale beneficio del trattamento giustifica il potenziale rischio per il bambino.

Fertilità

Gli studi condotti sull'animale hanno evidenziato una serie di effetti sulla fertilità, principalmente correlati all'aumento della prolattina, che non sono ritenuti rilevanti per la riproduzione umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lurasidone altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a usare cautela nell'utilizzo di macchinari pericolosi, inclusi veicoli a motore, cicli e motocicli, fino a quando siano ragionevolmente certi che lurasidone non provochi loro effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8).

Per quanto riguarda la sicurezza stradale, gli adolescenti che non hanno l'età per guidare potrebbero comunque utilizzare cicli e motocicli.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lurasidone è stata valutata a dosi di 18,5-148 mg in studi clinici condotti su pazienti affetti da schizofrenia e trattati fino a un massimo di 52 settimane, e nel contesto post-commercializzazione. Le più comuni ($\geq 10\%$) reazioni avverse al farmaco (ADR) sono state acatisia, nausea e insonnia.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse al farmaco (ADR) basate sui dati accorpati, presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e termine preferito. L'incidenza di ADR riferite negli studi clinici è riportata in tabella in base alla categoria di frequenza. La frequenza è stata definita nel seguente modo: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco (ADR) basate sui dati aggregati negli adulti

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni			Rinofaringite		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Eosinofilia Leucopenia	Neutropenia** **
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Peso aumentato Appetito ridotto	Glucosio ematico aumentato Iponatremia		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Agitazione Ansia Irrequietezza	Incubo Catatonìa Attacco di panico	Comportamento suicida	Disturbi del sonno****
Patologie del sistema nervoso	Acatisia	Sonnolenza* Parkinsonismo** Capogiro Distonia*** Discinesia	Letargia Disartria Discinesia tardiva Sincope Convulsione	Sindrome neurolettica maligna (NMS) Accidente cerebrovascolare	
Patologie dell'occhio			Vista offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini		
Patologie cardiache		Tachicardia	Angina pectoris Blocco atrio-ventricolare di primo grado Bradycardia		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie vascolari		Iperensione	Ipotensione Ipotensione ortostatica Vampate di calore Pressione arteriosa aumentata		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea Vomito Dispepsia Ipersecrezione salivare Bocca secca Dolore addominale superiore Fastidio allo stomaco	Flatulenza Disfagia Gastrite		
Patologie epatobiliari			Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito	Iperidrosi	Angioedema	Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale Rigidità muscolo-scheletrica	Rigidità articolare Mialgia Dolore al collo	Rabdomiolisi	
Patologie renali e urinarie		Creatinina sierica aumentata	Disuria	Insufficienza renale	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Sindrome neonatale da sospensione di farmaco (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Prolattina ematica aumentata Disfunzione erettile Amenorrea Dismenorrea	Dolore al seno Galattorrea	Ingrossamento del seno****

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza	Alterazione dell'andatura	Morte improvvisa	
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi ematica aumentata			

*Nel termine "sonnolenza" rientrano le seguenti reazioni avverse: ipersonnia, ipersonnolenza, sedazione e sonnolenza

**Nel termine "parkinsonismo" rientrano le seguenti reazioni avverse: bradicinesia, rigidità a ruota dentata, perdita di saliva, disordine extrapiramidale, ipocinesia, rigidità muscolare, parkinsonismo, ritardo psicomotorio e tremore

***Nel termine "distonia" rientrano le seguenti reazioni avverse: distonia, crisi oculogire, distonia oromandibolare, spasmo linguale, torcicollo e trisma.

****ADR osservate in studi controllati e non controllati di fase II e III; l'incidenza degli episodi è tuttavia troppo bassa per stimare le frequenze.

Tabella 2 Reazioni avverse al farmaco (ADR) negli adolescenti

Classificazione per organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni			Rinofaringite Rinite Infezione delle vie respiratorie superiori		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Patologie endocrine		Iperprolattinemia (compreso aumento della prolattina ematica)	Tiroidite autoimmune Iperandrogenismo Ipotiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto Appetito aumentato	Iperinsulinemia		
Disturbi psichiatrici		Sogni anormali Agitazione Ansia Depressione Insonnia Disturbo psicotico Schizofrenia Tensione	Aggressione Apatia Stato confusionale Umore depresso Dissociazione Allucinazione (uditiva) Allucinazione (visiva) Ideazione omicida Comportamento impulsivo Insonnia iniziale Libido diminuita		

			Libido aumentata Svogliezza Alterazioni dello stato mentale Pensieri ossessivi Attacco di panico Iperattività psicomotoria Irrequietezza Disturbo del sonno Idea suicida Insonnia terminale Pensiero anormale		
Patologie del sistema nervoso	Acatisia Cefalea Sonnolenza*	Alterazione dell'attenzione Capogiro Discinesia Distonia*** Parkinsonismo**	Capogiro posturale Disgeusia Ipercinesia Compromissione della memoria Emicrania Parestesia Iperattività psicomotoria Sindrome delle gambe senza riposo Discinesia tardiva Cefalea muscolotensiva		
Patologie dell'occhio			Disturbo dell'accomodazione Vista offuscata		

Patologie dell'orecchio e del labirinto			Iperacusia		
Patologie cardiache		Tachicardia	Palpitazioni Extrasistoli sopraventricolari		
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica Ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dolore orofaringeo Dispnea		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stipsi Bocca secca Ipersecrezione salivare Vomito	Fastidio addominale Dolore addominale superiore Aptialismo Diarrea Dispepsia Labbro secco Mal di denti		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi	Alopecia Crescita anormale dei peli o dei capelli Eruzione cutanea Orticaria		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Rigidità muscolare	Artralgia Tensione muscolare Rigidità muscolo-scheletrica Mialgia Dolore a un arto Dolore alla mandibola/mascella		
Patologie renali e urinarie			Bilirubinuria Disuria Disturbo della minzione Poliuria Proteinuria Patologia renale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Amenorrea Dolore al seno Disturbo dell'eiaculazione Galattorrea Ginecomastia Mestruazioni irregolari Oligomenorrea Disfunzione sessuale		
Patologie congenite, familiari e genetiche			Sindrome di Tourette		

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Stanchezza Irritabilità	Brividi Alterazione dell'andatura Malessere Dolore toracico non cardiaco Piressia		
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi ematica aumentata Proteina C-reattiva aumentata Peso diminuito Peso aumentato	Alanina aminotransferasi aumentata Anticorpi anti-tiroidei positivi Aspartato aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica diminuita Fosfatasi alcalina ematica aumentata Colesterolo ematico aumentato Glucosio ematico aumentato Insulina ematica aumentata Testosterone ematico diminuito Ormone tireostimolante ematico aumentato Trigliceridi ematici aumentati Intervallo PR dell'elettrocardiogramma abbreviato Emoglobina diminuita Lipoproteine ad alta densità ridotte Lipoproteine a bassa densità ridotte		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Sovradosaggio intenzionale		

*Nel termine “sonnolenza” rientrano le seguenti reazioni avverse osservate negli adolescenti: ipersonnia, sedazione e sonnolenza.

**Nel termine “parkinsonismo” rientrano le seguenti reazioni avverse osservate negli adolescenti: rigidità a ruota dentata, disordine extrapiramidale, ipocinesia, parkinsonismo e tremore.

***Nel termine “distonia” rientrano le seguenti reazioni avverse osservate negli adolescenti: distonia, crisi oculogire e torcicollo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In associazione alla terapia con lurasidone sono stati segnalati, nella fase post-commercializzazione, casi di reazioni cutanee e da ipersensibilità clinicamente gravi, fra cui alcuni casi di sindrome di Stevens-Johnson.

Eventi di interesse per la classe

Sintomi extrapiramidali (EPS): negli studi a breve termine controllati con placebo condotti negli adulti, l'incidenza degli eventi avversi correlati a EPS, con l'esclusione di acatisia e irrequietezza, è stata del 13,5% per i soggetti trattati con lurasidone rispetto al 5,8% per i soggetti trattati con placebo. L'incidenza di acatisia nei soggetti trattati con lurasidone è stata del 12,9% *versus* il 3,0% nei soggetti trattati con placebo. Nello studio a breve termine controllato con placebo condotto sugli adolescenti, l'incidenza degli eventi avversi correlati a EPS, con l'esclusione di acatisia, è stata del 5,1% per i soggetti trattati con lurasidone rispetto all'1,8% per i soggetti trattati con placebo. L'incidenza di acatisia nei soggetti trattati con lurasidone è stata dell'8,9% rispetto all'1,8% nei soggetti trattati con placebo.

Distonia: sintomi di distonia, contrazioni anomale e prolungate di gruppi muscolari, possono manifestarsi in soggetti suscettibili durante i primi giorni di trattamento. I sintomi distonici includono: spasmo dei muscoli del collo, che talvolta progrediscono in restringimento della gola, difficoltà a deglutire, difficoltà a respirare e/o protrusione della lingua. Anche se tali sintomi possono presentarsi a basse dosi, si manifestano più frequentemente e con maggiore gravità somministrando medicinali antipsicotici di prima generazione ad alta potenza e ad alte dosi. Un aumento del rischio di distonia acuta si osserva nei soggetti di sesso maschile e nelle fasce d'età più giovani.

Tromboembolismo venoso: casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda, sono stati riferiti in associazione all'uso di medicinali antipsicotici - Frequenza non nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Gestione dei casi di sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per lurasidone; si devono pertanto istituire misure di supporto adeguate e un'attenta supervisione medica e si deve continuare il monitoraggio fino a quando il paziente non si riprende.

Il monitoraggio cardiovascolare deve iniziare immediatamente e deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. Se si somministra una terapia antiaritmica, disopiramide, procainamide e chinidina comportano un rischio teorico di un effetto di prolungamento del QT se somministrati a pazienti con sovradosaggio acuto di lurasidone. Analogamente, le proprietà alfa-bloccanti del bretilio potrebbero risultare additive rispetto a quelle di lurasidone, provocando un'ipotensione problematica.

Ipotensione e collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate. Non si devono usare adrenalina e dopamina, né altri simpaticomimetici ad azione beta-agonista, poiché la stimolazione beta potrebbe aggravare l'ipotensione nel contesto di un blocco alfa indotto da lurasidone. In caso di severi sintomi extrapiramidali, si devono somministrare medicinali anticolinergici.

Si devono valutare anche la lavanda gastrica (dopo intubazione se il paziente non è cosciente) e la somministrazione di carbone attivato unitamente a un lassativo.

La possibilità di ottundimento, crisi epilettiche o reazione distonica di testa e collo dopo sovradosaggio può comportare un rischio di aspirazione con l'emesis indotta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, antipsicotici. Codice ATC: N05AE05

Meccanismo d'azione

Lurasidone è un agente bloccante selettivo degli effetti di dopamina e monoamina. Lurasidone si lega fortemente ai recettori dopaminergici D2 e ai recettori serotoninergici 5-HT_{2A} e 5-HT₇, con un'elevata affinità pari rispettivamente a 0,994, 0,47 e 0,495 nM. Blocca anche i recettori adrenergici α _{2c} e adrenergici α _{2a}, con un'affinità di legame pari rispettivamente a 10,8 e 40,7 nM. Lurasidone mostra inoltre un agonismo parziale al recettore 5HT-1A, con un'affinità di legame pari a 6,38 nM. Lurasidone non si lega ai recettori istaminergici né muscarinici.

Il meccanismo d'azione del metabolita attivo minore di lurasidone ID-14283 è simile a quello di lurasidone.

Dosi di lurasidone comprese tra 9 e 74 mg somministrate a soggetti sani hanno provocato una riduzione dose-dipendente, rilevata mediante tomografia a emissione di positroni, del legame di 11C-raclopride, un ligando del recettore D2/D3, nel caudato, putamen e nello striato ventrale.

Effetti farmacodinamici

Nei principali studi clinici di efficacia, lurasidone è stato somministrato a dosi di 37-148 mg.

Efficacia clinica

L'efficacia di lurasidone nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in cinque studi multicentrici, controllati con placebo, in doppio cieco, della durata di 6 settimane, condotti in soggetti che rispondevano ai criteri per la definizione di schizofrenia del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quarta edizione (DSM-IV). Le dosi di lurasidone, diverse nei cinque studi, erano comprese tra 37 e 148 mg di lurasidone. Negli studi a breve termine, l'endpoint primario di efficacia è stato definito come la variazione media dal basale alla Settimana 6 dei punteggi totali della scala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), uno strumento validato a più voci, composto da cinque fattori, per valutare sintomi positivi, sintomi negativi, pensieri disorganizzati, ostilità/eccitazione incontrollate e ansia/depressione. Lurasidone ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo in tutti gli studi di fase III (vedere tabella 2). Lurasidone ha dimostrato una separazione significativa dal placebo già a partire dal Giorno 4. Inoltre, lurasidone è risultato superiore al placebo nell'endpoint secondario predefinito rappresentato dalla scala CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity*). L'efficacia è stata confermata anche in un'analisi secondaria della risposta al trattamento (definita come riduzione $\geq 30\%$ dal basale del punteggio totale della scala PANSS).

Tabella 3: Studi sulla schizofrenia negli adulti: punteggio totale della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) - Variazione dal basale alla Settimana 6 - MMRM per gli studi D1050229, D1050231 e D1050233: set di analisi Intent-To-Treat

Statistica dello studio	Placebo	Lurasidone (b)				Controllo attivo (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studio D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Media basale (DS)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Variazione media LS (ES)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Differenza del trattamento vs. placebo						
Stima (ES)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Valore p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studio D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Media basale (DS)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Variazione media LS (ES)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Differenza del trattamento vs. placebo						
Stima (ES)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Valore p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studio D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Media basale (DS)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Variazione media LS (ES)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Differenza del trattamento vs. placebo						
Stima (ES)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Valore p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapina 15 mg nello Studio D1050231, quetiapina a rilascio prolungato (XR) 600 mg nello Studio D1050233.

N rappresenta il numero di soggetti per stima secondo il modello.

(b) I valori p per lurasidone vs. placebo sono stati aggiustati per confronti multipli. I valori p per olanzapina e quetiapina XR vs. placebo non sono stati aggiustati.

Negli studi a breve termine non è stata osservata una consistente correlazione dose-risposta.

L'efficacia a lungo termine della terapia di mantenimento con lurasidone (da 37 a 148 mg di lurasidone una volta al giorno) è stata dimostrata in uno studio di non-inferiorità della durata di 12 mesi con quetiapina a rilascio prolungato (da 200 a 800 mg una volta al giorno). Lurasidone è risultato non-inferiore a quetiapina a rilascio prolungato in termini di tempo alla recidiva di schizofrenia. Lurasidone ha determinato un lieve incremento dal basale al Mese 12 del peso corporeo e dell'indice di massa corporea (media (DS): 0,73 (3,36) kg e 0,28 (1,17) kg/m², rispettivamente) rispetto a quetiapina a rilascio prolungato (1,23 (4,56) kg e 0,45 (1,63) kg/m², rispettivamente). Complessivamente, lurasidone ha fatto osservare un effetto trascurabile sul peso e su altri parametri metabolici, inclusi colesterolo totale, trigliceridi e glicemia.

In uno studio di sicurezza a lungo termine pazienti clinicamente stabili sono stati trattati con lurasidone 37-111 mg o risperidone 2-6 mg. In questo studio la percentuale di recidiva in un periodo di 12 mesi è stata 20% per lurasidone e 16% per risperidone. Questa differenza si è avvicinata, ma non ha raggiunto, la significatività statistica.

In uno studio a lungo termine disegnato per valutare il mantenimento dell'effetto, lurasidone è risultato più efficace rispetto al placebo nel mantenimento del controllo dei sintomi e nel ritardare la recidiva di schizofrenia. Dopo essere stati trattati per un episodio acuto e stabilizzati per un minimo di 12 settimane con lurasidone, i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a continuare lurasidone o placebo fino al verificarsi di una recidiva dei sintomi di schizofrenia. Nell'analisi primaria del tempo alla recidiva in cui i pazienti ritirati senza recidiva sono stati censurati al tempo del ritiro, i pazienti in trattamento con lurasidone hanno mostrato un maggior tempo alla recidiva rispetto ai pazienti assegnati al placebo (p=0,039). Le stime di Kaplan-Meier della probabilità di recidiva a 28 settimane

sono state 42.2% per lurasidone e 51.2% per il placebo. la probabilità di sospensione per tutte le cause a 28 settimane è stata 58.2% per lurasidone e 69.9% per il placebo (p=0.072).

Popolazione pediatrica

Schizofrenia

L'efficacia di Latuda è stata dimostrata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 6 settimane condotto su adolescenti (13-17 anni) che rispondevano ai criteri DSM-IV-TR per la definizione di schizofrenia (N = 326). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una delle due dosi fisse di Latuda (37 o 74 mg/die) o il placebo.

Lo strumento primario di valutazione utilizzato per valutare i segni e i sintomi psichiatrici è stata la scala PANSS, mentre la scala CGI-S è stata il principale strumento secondario.

Per entrambi i gruppi di dosaggio, Latuda è risultato superiore al placebo in termini di riduzione dei punteggi delle scale PANSS e CGI-S alla Settimana 6. In media, la dose da 74 mg/die non ha fornito un beneficio aggiuntivo rispetto alla dose da 37 mg/die.

I risultati di efficacia primaria sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4 Risultati di efficacia primaria (punteggio totale della scala PANSS) – Variazione dal basale alla Settimana 6 – MMRM per lo studio D1050301 sulla schizofrenia negli adolescenti: set di analisi intent-to-treat

Statistica dello studio	Placebo	Dose di lurasidone (a)	
		37 mg	74 mg
Studio D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Media basale (DS)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Variazione media LS (ES)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Differenza del trattamento vs. placebo			
Stima (ES)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
Valore p	--	0,0006	0,0008

N rappresenta il numero di soggetti per stima secondo il modello.

(a) I valori p per lurasidone vs. placebo sono stati aggiustati per confronti multipli.

I miglioramenti dei punteggi della scala CGI-S alla Settimana 6 presentavano differenze significative rispetto al placebo sia per il gruppo di trattamento con 74 mg/die di lurasidone ($-0,42 \pm 0,130$, p aggiustato = 0,0015) sia per il gruppo di trattamento con 37 mg/die di lurasidone ($-0,47 \pm 0,130$, p aggiustato = 0,0008).

Uno studio di estensione della durata di 104 settimane (studio D1050302) è stato disegnato al fine di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine del lurasidone somministrato a dosi flessibili (18,5, 37, 55,5 o 74 mg/die) nei soggetti pediatrici che avevano completato un periodo di trattamento di 6 settimane in tre precedenti studi su diverse indicazioni. Di seguito vengono presentati solo i risultati relativi a 271 soggetti con schizofrenia che sono stati arruolati dallo studio D1050301. Di questi, 186 soggetti (68,6%) hanno completato le 52 settimane e 156 (57,6%) soggetti hanno completato le 104 settimane di somministrazione flessibile di lurasidone a dosi comprese tra 18,5 e 74 mg/die.

Per i soggetti provenienti dallo studio D01050301, la media (IC al 95%) del punteggio totale della scala PANSS rispetto al basale in doppio cieco era rispettivamente di -26,5 (-28,5, -24,5) all'ultima osservazione effettuata (Last Observation Carried Forward, LOCF) alla Settimana 28, -28,2 (-30,2, -26,2) alla LOCF alla Settimana 52 e -29,5 (-31,8, -27,3) alla LOCF/endpoint post-OL alla Settimana 104, mentre la variazione media (IC al 95%) rispetto al basale in aperto era di -9,2 (-11,1, -

7,2) alla LOCF alla Settimana 28, -10,8 (-13,0, -8,7) alla LOCF alla Settimana 52 e -12,2 (-14,5, -9,8) alla LOCF/endpoint post-OL alla Settimana 104.

Depressione bipolare

L'efficacia di lurasidone a breve termine è stata studiata in uno studio multicentrico randomizzato di 6 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, su bambini e adolescenti (età 10-17 anni) che soddisfacevano i criteri della quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V) per un episodio depressivo maggiore associato a un disturbo bipolare di tipo I, con o senza cicli rapidi, senza caratteristiche psicotiche (N = 350). I pazienti erano stati randomizzati a una somministrazione flessibile di 18-74 mg di lurasidone o placebo una volta al giorno.

L'endpoint di efficacia primario consisteva nella variazione media dal basale alla settimana 6 nel punteggio totale alla Scala per la classificazione della depressione nei bambini modificata (Children's Depression Rating Scale Revised, CDRS-R). L'endpoint secondario principale consisteva nel punteggio della depressione alla Scala dell'impressione clinica globale – Versione bipolare, gravità della malattia (Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness CGI-BP-S). Per tali endpoint, nella totalità della popolazione in studio sono state dimostrate differenze statisticamente significative a favore di lurasidone rispetto al placebo, con inizio alla Settimana 2 e successivo mantenimento ad ogni visita dello studio fino al termine dello stesso. Tuttavia, la significatività agli endpoint di efficacia primario e secondario principale non è stata raggiunta nei pazienti più giovani (età inferiore a 15 anni). La variazione dei MQ medi rettificata per placebo (IC al 95%) dal basale all'ultima osservazione effettuata (Last Observation Carried Forward, LOCF) alla Settimana 6 del punteggio totale alla scala CDRS-R per il gruppo lurasidone corrispondeva a -1,8 (-5,6, 2,0) per i soggetti nel gruppo di pazienti di età da 10 a 14 anni ed a -8,6 (-12,4, -4,8) per quelli nel gruppo di pazienti di età da 15 a 17 anni (Tabella 5).

Il profilo di sicurezza di lurasidone nei bambini inclusi in questo studio a breve termine è, nel complesso, compatibile con quello osservato negli adulti trattati nell'ambito dell'indicazione approvata. Tuttavia, nei pazienti pediatrici sono state osservate differenze nella frequenza delle reazioni avverse manifestatesi più comunemente per quanto riguarda la nausea (molto comune), la diarrea (comune) e la riduzione dell'appetito (comune) rispetto agli adulti (rispettivamente comune, non comune e raro).

Tabella 5 Studio pediatrico sulla depressione bipolare: Punteggio totale alla Scala per la classificazione della depressione nei bambini--modificata (CDRS-R) e punteggio della depressione alla Scala dell'impressione clinica globale – Versione bipolare, gravità della malattia (CGI-BP-S) - Variazione dal basale alla Settimana 6 - Modello misto per misure ripetute (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) per lo studio D1050326: Serie di analisi intent-to-treat

Parametri	Statistica dello studio	Placebo	Dose di lurasidone da 18,5-74 mg (a) (b)
Endpoint primario: Punteggio totale alla scala CDRS-R	Media al basale (DS)	N = 170	N = 173
		58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Variazione dei MQ medi (ES)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Differenza di trattamento rispetto al placebo		
	Stima (ES; IC al 95%)	--	-5,7 (1,39; da -8,4 a -3,0)
	Valore p	--	< 0,0001
Endpoint secondario principale: Punteggio		N = 170	N = 173
	Media al basale (DS)	4,5	4,6

Parametri	Statistica dello studio	Placebo	Dose di lurasidone da 18,5-74 mg (a) (b)
della depressione alla scala CGI-BP-S	Variazione dei MQ medi (ES)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Differenza di trattamento rispetto al placebo		
	Stima (ES; IC al 95%)	--	-0,44 (0,112; da -0.66 a -0,22)
	Valore p	--	< 0,0001

N è il numero di soggetti

(a) I valori p per lurasidone rispetto al placebo sono stati rettificati per comparazioni multiple.

(b) Le dosi di lurasidone da 18,5, 37, 55,5 e 74 mg sono equivalenti a quantità di cloridrato di lurasidone pari a 20, 40, 60 e 80.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lurasidone raggiunge le concentrazioni sieriche massime nell'arco di circa 1-3 ore.

In uno studio sull'effetto del cibo, i livelli medi di C_{max} e AUC di lurasidone sono aumentati rispettivamente di circa 2-3 volte e 1,5-2 volte con la somministrazione con cibo rispetto ai livelli assorbiti in condizioni di digiuno.

Distribuzione

Dopo somministrazione di 37 mg di lurasidone, il volume di distribuzione apparente medio è stato di 6000 l. Lurasidone si lega ampiamente (~99%) alle proteine sieriche.

Biotrasformazione

Lurasidone è metabolizzato principalmente attraverso il CYP3A4. Le principali vie di biotrasformazione sono N-dealchilazione ossidativa, idrossilazione dell'anello del norbornano e S-ossidazione.

Lurasidone è metabolizzato in due metaboliti attivi (ID-14283 e ID-14326) e in due metaboliti non attivi (ID-20219 e ID-20220). Lurasidone e i suoi metaboliti ID-14283, ID-14326, ID-20219 e ID-20220 corrispondono rispettivamente a circa l'11,4, il 4,1, lo 0,4, il 24 e l'11% della radioattività sierica.

Il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo del metabolita attivo ID-14283. Sia lurasidone che il suo metabolita attivo ID-14283 contribuiscono all'effetto farmacodinamico sui recettori dopaminergici e serotoninergici.

In base a quanto emerso dagli studi condotti *in vitro*, lurasidone non è un substrato degli enzimi CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1.

In vitro, lurasidone non ha dimostrato alcuna inibizione diretta, o debole (diretta o dipendente dal tempo) ($IC_{50} > 5,9$ micron) degli enzimi del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, e CYP3A4. Sulla base di questi dati, lurasidone non dovrebbe influenzare la farmacocinetica di medicinali che sono substrati di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1. Per la somministrazione di medicinali che sono substrati di CYP3A4 con un range terapeutico ristretto, vedere paragrafo 4.5.

Lurasidone è *in vitro* un substrato dei trasportatori di efflusso P-gp e BCRP. Lurasidone non è soggetto a trasporto attivo per captazione da parte di OATP1B1 o OATP1B3.

Lurasidone è *in vitro* un inibitore di P-gp, BCRP e OCT1 (vedere paragrafo 4.5). Non si prevede che lurasidone abbia un potenziale inibitorio clinicamente rilevante sui trasportatori OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K o BSEP in base ai dati *in vitro*.

Eliminazione

Dopo somministrazione di lurasidone, l'emivita di eliminazione è stata di 20-40 ore. Dopo somministrazione orale di una dose radiomarcata, il 67% circa della dose è stata ritrovata nelle feci e il 19% nelle urine. Nelle urine sono stati ritrovati quasi esclusivamente vari metaboliti, con escrezione minima del composto originario.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di lurasidone è proporzionale alla dose nell'intervallo di dose giornaliera totale compreso tra 18,5 mg e 148 mg. Le concentrazioni allo stato stazionario di lurasidone si raggiungono entro 7 giorni dall'inizio della terapia con lurasidone.

Farmacocinetica in popolazioni di pazienti speciali

Pazienti anziani

In soggetti sani di età ≥ 65 anni sono stati raccolti dati limitati. Sulla base dei dati raccolti, l'esposizione risulta simile a quella di soggetti di età < 65 anni. Tuttavia, è lecito attendersi un incremento dell'esposizione nei soggetti con funzione renale o epatica compromessa.

Compromissione epatica

Le concentrazioni sieriche di lurasidone risultano aumentate in soggetti sani con compromissione epatica di classe Child-Pugh A, B o C, con un aumento dell'esposizione rispettivamente di 1,5, 1,7 e 3 volte.

Compromissione renale

Le concentrazioni sieriche di lurasidone risultano aumentate in soggetti sani con compromissione renale lieve, moderata o severa, con un aumento dell'esposizione rispettivamente di 1,5, 1,9 e 2 volte. I soggetti con ESRD ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) non sono stati valutati.

Sesso

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta in pazienti affetti da schizofrenia non sono emerse differenze clinicamente significative tra i sessi in termini di farmacocinetica di lurasidone.

Razza

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta in pazienti affetti da schizofrenia non sono emerse differenze clinicamente significative in termini di farmacocinetica di lurasidone. È stato osservato che i soggetti asiatici avevano un'esposizione a lurasidone 1,5 volte maggiore rispetto ai soggetti caucasici.

Fumo

Sulla base degli studi condotti *in vitro* che hanno utilizzato enzimi epatici umani, lurasidone non è un substrato del CYP1A2; pertanto il fumo non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di lurasidone.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di lurasidone nei pazienti pediatrici è stata valutata in 47 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni e 234 adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni. Lurasidone è stato somministrato come lurasidone cloridrato alle dosi giornaliere di 20, 40, 80, 120 mg (6-17 anni) o 160 mg (solo nei pazienti con età tra 10 e 17 anni) per un massimo di 42 giorni. Non è stata osservata una chiara correlazione tra concentrazione sierica ed età o peso corporeo. La farmacocinetica di lurasidone in pazienti pediatrici di età 6-17 anni è stata generalmente comparabile a quella osservata negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. I principali risultati negli studi di tossicità a dosi ripetute di lurasidone sono state alterazioni endocrine mediate centralmente derivanti da rialzi dei livelli sierici di prolattina nel ratto, nel cane e nella scimmia.

Elevati livelli sierici di prolattina negli studi a dosi ripetute a lungo termine in femmine di ratto si sono associati a effetti su ossa, ghiandole surrenali e tessuti dell'apparato riproduttivo. In uno studio a dosi ripetute a lungo termine condotto nel cane, elevati livelli sierici di prolattina si sono associati a effetti sui tessuti dell'apparato riproduttivo di entrambi i sessi.

Nel ratto lurasidone non ha mostrato effetti sulla riproduzione maschile e femminile a dosi orali di 150 e 0,1 mg/kg/die di lurasidone cloridrato rispettivamente, né sullo sviluppo embrionale iniziale a una dose orale di 15 mg/kg/die di lurasidone cloridrato.

Uno studio sulla fertilità condotto in femmine di ratto ha fatto emergere un prolungato ciclo di estro e un ritardo di copulazione alla dose di $\geq 1,5$ mg/kg/die di lurasidone cloridrato, mentre gli indici di copulazione e fertilità e il numero di corpi lutei, impianti e feti vivi sono risultati ridotti alla dose di 150 mg/kg/die di lurasidone cloridrato. Tali effetti sono imputabili all'iperprolattinemia derivante dal trattamento con lurasidone, che ha influito sul ciclo di estro e sul comportamento copulatorio, nonché sul mantenimento del corpo luteo delle femmine di ratto, provocando una riduzione del tasso di impianto e del numero di feti vivi. Questi effetti correlati alla prolattina non sono ritenuti rilevanti per la riproduzione umana.

Una singola dose da 10 mg/kg di lurasidone cloridrato in femmine di ratto gravide ha provocato l'esposizione fetale. In uno studio per la determinazione dell'intervallo di dose condotto in femmine di ratto gravide, la dose di 150 mg/kg/die di lurasidone cloridrato ha provocato ritardo della crescita fetale senza segni di teratogenicità. Lurasidone non è risultato teratogeno nel ratto né nel coniglio a un'esposizione simile o inferiore alla dose massima raccomandata nell'uomo (148 mg di lurasidone).

Nello studio di tossicità definitivo condotto su ratti giovani, non è stato rilevato alcun aumento della sensibilità degli animali giovani agli effetti correlati al lurasidone sul peso corporeo, sull'assunzione di cibo e sulle osservazioni cliniche, ma sono stati osservati effetti simili a quelli riscontrati nel ratto adulto (ritardo nella crescita e nello sviluppo e iperprolattinemia). L'iperattività, che era evidente a una dose ≥ 3 mg/kg/die durante il periodo successivo al trattamento, è stata segnalata anche per altri antagonisti dei recettori D2. Nella prole dei giovani ratti trattati in precedenza con dosi ≥ 30 mg/kg/die, sono stati osservati pesi alla nascita e pesi corporei/aumenti ponderali durante il periodo postnatale leggermente inferiori. Al NOAEL di 3 mg/kg/die, le esposizioni al lurasidone e alla maggior parte dei metaboliti erano inferiori a quelle raggiunte alla dose clinica raccomandata negli adolescenti di età pari o superiore ai 13 anni.

Lurasidone è risultato escreto nel latte di femmine di ratto in lattazione.

Lurasidone non è risultato genotossico in una serie di test. Tumori della ghiandola mammaria e/o dell'ipofisi sono stati osservati negli studi di carcinogenicità condotti nel ratto e nel topo e sono probabilmente da ascrivere agli aumentati livelli ematici di prolattina. Questi risultati sono comuni nei roditori trattati con medicinali antipsicotici dotati di attività bloccante i recettori D2 della dopamina e sono ritenuti specifici dei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Latuda 18,5 mg, compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E 421)
Amido, pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica (E 468)
Ipromellosa 2910 (E 464)
Magnesio stearato (E 470b)

Rivestimento della compressaIpromellosa 2910 (E 464)
Biossido di titanio (E 171)
Macrogol 8000
Cera carnauba (E 903)

Latuda 37 mg, compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Mannitolo (E 421)
Amido, pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica (E 468)
Ipromellosa 2910 (E 464)
Magnesio stearato (E 470b)

Rivestimento della compressa
Ipromellosa 2910 (E 464)
Biossido di titanio (E 171)
Macrogol 8000
Cera carnauba (E 903)

Latuda 74 mg, compresse rivestite con film

Nucleo della compressa
Mannitolo (E 421)
Amido, pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica (E 468)
Ipromellosa 2910 (E 464)
Magnesio stearato (E 470b)

Rivestimento della compressa
Ipromellosa 2910 (E 464)
Biossido di titanio (E 171)
Macrogol 8000
Ossido di ferro giallo (E 172)
Indigotina (E 132)
Cera carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le scatole contengono 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 compresse in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Latuda 18,5 mg, compressa rivestita con film
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg, compressa rivestita con film
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg, compressa rivestita con film
EU/1/14/913/015-021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2014
Data del rinnovo più recente: 14 Novembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latuda 18,5 mg, compresse rivestite con film
lurasidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene lurasidone cloridrato equivalente a 18,6 mg di lurasidone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
30 x 1 compresse rivestite con film
56 x 1 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
90 x 1 compresse rivestite con film
98 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/913/001 14 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/002 28 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/003 30 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/004 56 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/005 60 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/006 90 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/007 98 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Latuda 18.5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Latuda 18,5 mg compresse
lurasidone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Latuda 37 mg, compresse rivestite con film
lurasidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene lurasidone cloridrato equivalente a 37,2 mg di lurasidone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
30 x 1 compresse rivestite con film
56 x 1 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
90 x 1 compresse rivestite con film
98 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/913/008 14 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/009 28 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/010 30 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/011 56 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/012 60 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/013 90 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/014 98 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Latuda 37 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Latuda 37 mg compresse
lurasidone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Latuda 74 mg, compresse rivestite con film
lurasidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene lurasidone cloridrato equivalente a 74,5 mg di lurasidone.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 x 1 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
30 x 1 compresse rivestite con film
56 x 1 compresse rivestite con film
60 x 1 compresse rivestite con film
90 x 1 compresse rivestite con film
98 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/913/015 14 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/016 28 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/017 30 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/018 56 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/019 60 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/020 90 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/14/913/021 98 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Latuda 74 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Latuda 74 mg compresse
lurasidone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Latuda 18,5 mg, compresse rivestite con film

Latuda 37 mg, compresse rivestite con film

Latuda 74 mg, compresse rivestite con film

lurasidone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Latuda e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Latuda
3. Come prendere Latuda
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Latuda
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Latuda e a cosa serve

Latuda contiene il principio attivo lurasidone e appartiene a un gruppo di medicinali detti antipsicotici. È utilizzato per trattare i sintomi della schizofrenia in adulti (di età pari o superiore ai 18 anni) e adolescenti di 13-17 anni. Lurasidone agisce bloccando i recettori cerebrali ai quali si legano le sostanze dopamina e serotonina. Dopamina e serotonina sono neurotrasmettitori (sostanze che permettono alle cellule nervose di comunicare tra loro) che sono coinvolti nei sintomi della schizofrenia. Bloccando i loro recettori, lurasidone aiuta a normalizzare l'attività cerebrale, riducendo i sintomi della schizofrenia.

La schizofrenia è un disturbo caratterizzato da sintomi come sentire, percepire o vedere cose che in realtà non ci sono, avere false convinzioni, nutrire sospetti inusuali, isolarsi, parlare e comportarsi in modo incoerente e non provare emozioni. Le persone affette da questo disturbo possono anche sentirsi depresse, ansiose, in colpa o tese. Questo medicinale è usato per migliorare i sintomi della schizofrenia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Latuda

Non prenda Latuda:

- se è allergico al lurasidone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta prendendo medicinali che potrebbero influire sul livello di lurasidone presente nel sangue, quali:
 - medicinali per trattare infezioni fungine come itraconazolo, ketoconazolo (eccetto in formulazione shampoo), posaconazolo o voriconazolo
 - medicinali per trattare un'infezione, come l'antibiotico claritromicina o telitromicina
 - medicinali per trattare le infezioni da HIV, come cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir
 - medicinali per trattare l'epatite cronica, come boceprevir e telaprevir
 - un medicinale per trattare la depressione, nefazodone
 - un medicinale per trattare la tubercolosi, rifampicina

- medicinali per trattare le convulsioni, come carbamazepina, fenobarbital e fenitoina
- un medicinale a base di erbe per trattare la depressione, iperico (*Hypericum perforatum*).

Avvertenze e precauzioni

Prima che questo medicinale abbia un effetto completo potrebbero essere necessari giorni o persino settimane. Si rivolga al medico se ha domande su questo medicinale.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Latuda, o durante il trattamento, specialmente se:

- Ha pensieri o comportamenti suicidi
- Ha la malattia di Parkinson o la demenza
- Le è stata diagnosticata una malattia i cui sintomi includono temperatura elevata e rigidità muscolare (nota anche come sindrome neurolettica maligna) o se ha mai avuto problemi di rigidità muscolare, tremori o problemi di movimento (sintomi extrapiramidali) o movimenti anomali della lingua o del viso (discinesia tardiva). Deve essere consapevole che questi problemi possono essere causati da questo medicinale
- Ha una malattia cardiaca o è in trattamento per una malattia cardiaca che la rende soggetto alla pressione sanguigna bassa o se ha una storia familiare di battito cardiaco irregolare (incluso prolungamento del QT)
- Ha una storia di crisi epilettiche (convulsioni) o epilessia
- Ha una storia di coaguli di sangue o qualcuno dei suoi familiari ha una storia di coaguli di sangue, perché i medicinali per la schizofrenia sono stati associati alla formazione di coaguli di sangue
- Presenta un ingrossamento delle mammelle ed è un uomo (ginecomastia), perdite di liquido lattescente dai capezzoli (galattorrea), assenza delle mestruazioni (amenorrea) o disfunzione erettile
- Ha il diabete o è portato a sviluppare il diabete
- Ha una funzione renale ridotta
- Ha una funzione del fegato ridotta
- Ha un aumento di peso
- Ha un abbassamento della pressione sanguigna quando si alza in piedi che può causare svenimento
- Ha una dipendenza da oppioidi (trattata con buprenorfina) o dolore intenso (trattato con oppioidi) o soffre di depressione o altre condizioni che vengono trattate con antidepressivi. L'uso di questi medicinali insieme a Latuda può causare sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere il paragrafo "Altri medicinali e Latuda").

Se lei ha una di queste condizioni, si rivolga al medico, perché è probabile che le faccia modificare il dosaggio, desideri monitorarla più attentamente o le interrompa il trattamento con Latuda.

Bambini e adolescenti

Non somministri il medicinale a bambini e adolescenti sotto i 13 anni.

Altri medicinali e Latuda

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò è particolarmente importante se lei sta prendendo:

- Medicinali che agiscono anche sul cervello, poiché i loro effetti potrebbero aggiungersi in modo negativo agli effetti di Latuda sul cervello
- Medicinali che abbassano la pressione sanguigna, perché anche questo medicinale può abbassarla
- Medicinali per trattare la malattia di Parkinson e la sindrome delle gambe senza riposo (per es. levodopa) perché questo medicinale può ridurne gli effetti
- Medicinali contenenti derivati degli alcaloidi della segale cornuta (usati per trattare le emicranie) e altri medicinali, inclusi terfenadina e astemizolo (usati per trattare la febbre da fieno e altre patologie allergiche), cisapride (usata per trattare problemi di digestione), pimizide

- (usata per trattare patologie psichiatriche), chinidina (usata per trattare malattie cardiache), bepridil (usato per trattare il dolore toracico)
- Medicinali che contengono buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi) o oppioidi (usati per trattare il dolore intenso) o antidepressivi quali moclobemide, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o trimipramina. Questi medicinali possono interagire con Latuda e si possono verificare sintomi quali contrazioni involontarie e ritmiche dei muscoli, compresi i muscoli che controllano il movimento degli occhi, agitazione, allucinazioni, coma, sudorazione eccessiva, tremore, riflessi esagerati, aumento della tensione muscolare, temperatura corporea superiore a 38 °C. Contatti il medico se manifesta tali sintomi.

Informi il medico se prende uno di questi medicinali perché è possibile che decida di modificarne la dose durante il trattamento con Latuda.

I seguenti medicinali possono aumentare i livelli di lurasidone nel sangue:

- Diltiazem (usato per trattare la pressione sanguigna elevata)
- Eritromicina (usata per trattare le infezioni)
- Fluconazolo (usato per trattare le infezioni fungine)
- Verapamil (usato per trattare la pressione sanguigna elevata o il dolore toracico).

I seguenti medicinali possono ridurre i livelli di lurasidone nel sangue:

- Amprenavir, efavirenz, etravirina (usato per trattare l'infezione da HIV)
- Aprepitant (usato per trattare nausea e vomito)
- Armodafinil, modafinil (usati per trattare la sonnolenza)
- Bosentan (usato per trattare l'ipertensione arteriosa o le ulcere delle dita)
- Nafcillina (usata per trattare le infezioni)
- Prednisone (usato per trattare le patologie infiammatorie)
- Rufinamide (usata per trattare le crisi epilettiche).

Informi il medico se prende uno di questi medicinali perché è possibile che decida di modificare la dose di Latuda.

Latuda con cibi, bevande e alcol

Durante l'assunzione di questo medicinale si deve evitare l'alcol. Infatti l'alcol ha un effetto additivo negativo.

Non beva succo di pompelmo durante l'assunzione di questo medicinale. Il pompelmo può influire sul modo in cui questo medicinale agisce.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non deve prendere questo medicinale durante la gravidanza a meno che questo non sia stato concordato con il medico.

Se il medico stabilirà che il potenziale beneficio del trattamento durante la gravidanza giustifichi il potenziale rischio per il nascituro, il medico terrà sotto stretto controllo il bambino dopo la nascita. Infatti, i neonati le cui madri hanno utilizzato lurasidone nell'ultimo trimestre (gli ultimi tre mesi) di gravidanza possono manifestare i seguenti sintomi:

- tremori, rigidità e/o debolezza muscolari, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori e difficoltà a nutrirsi.

Se il bambino dovesse manifestare uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga al medico.

Non è noto se lurasidone sia escreto nel latte materno. Informi il medico se sta allattando al seno o se intende farlo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Sonnolenza, capogiri e problemi di vista possono manifestarsi durante il trattamento con questo medicinale (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Non guidi, né usi cicli, motocicli, strumenti o macchinari fino a quando avrà capito che questo medicinale non ha effetti negativi su di lei.

Latuda contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come prendere Latuda

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose che dovrà assumere sarà stabilita dal medico e può dipendere da diversi fattori:

- In che modo lei risponde a una dose
- Se sta prendendo altri medicinali (vedere paragrafo 2, Altri medicinali e Latuda)
- Se ha problemi ai reni o al fegato.

Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni)

La dose iniziale raccomandata è 37 mg una volta al giorno.

Questa dose può essere aumentata o ridotta dal medico, all'interno dell'intervallo di dose di 18,5-148 mg una volta al giorno. La dose massima non deve superare i 148 mg una volta al giorno.

Adolescenti (13-17 anni)

La dose iniziale raccomandata è di 37 mg di lurasidone una volta al giorno.

Questa dose può essere aumentata o ridotta dal medico, all'interno dell'intervallo di dose di 37-74 mg una volta al giorno. La dose giornaliera massima non deve superare i 74 mg.

Come prendere Latuda

Le compresse devono essere ingerite intere e insieme a dell'acqua per mascherarne il gusto amaro. Deve prendere la dose regolarmente, ogni giorno alla stessa ora, così è più facile da ricordare. Deve prendere questo medicinale durante i pasti o subito dopo mangiato, poiché ciò aiuta l'organismo ad assorbire il medicinale e gli consente di agire al meglio.

Se prende più Latuda di quanto deve

Se prende una quantità di medicinale superiore a quella che dovrebbe, contatti immediatamente il medico. Potrebbe manifestare sonnolenza, stanchezza, movimenti corporei anomali, problemi a restare in piedi e a camminare, capogiri dovuti all'abbassamento della pressione sanguigna e battiti cardiaci anomali.

Se dimentica di prendere Latuda

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se salta una dose, prenda la dose successiva il giorno seguente alla dose saltata. Se salta due o più dosi, si rivolga al medico.

Se interrompe il trattamento con Latuda

Se interrompe l'assunzione di questo medicinale, perderà i suoi effetti. Non deve interrompere questo medicinale a meno che non sia il medico a dirglielo, perché i sintomi potrebbero ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, si rivolga immediatamente a un medico:

- una grave reazione allergica che si manifesta in forma di febbre, rigonfiamento della bocca, del viso, delle labbra o della lingua, respiro affannoso, prurito, eruzione cutanea e talvolta calo della pressione sanguigna (ipersensibilità). Queste reazioni sono state osservate comunemente (possono interessare fino a 1 persona ogni 10)
- un'eruzione grave con comparsa di vesciche che interessa la pelle, la bocca, gli occhi e i genitali (sindrome di Stevens-Johnson). Questa reazione è stata osservata con frequenza non nota
- febbre, sudorazione, rigidità muscolare e riduzione dello stato di coscienza. Questi potrebbero essere sintomi di una condizione nota come sindrome neurolettica maligna. Queste reazioni si osservano raramente (possono interessare fino a 1 persona ogni 1.000)
- coaguli di sangue nelle vene, soprattutto delle gambe (tra i sintomi vi sono rigonfiamento, dolore e arrossamento della gamba), che potrebbero spostarsi lungo i vasi sanguigni fino a raggiungere i polmoni, causando dolore toracico e difficoltà di respirazione. Se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, si rivolga immediatamente a un medico.

Negli adulti potrebbero manifestarsi anche i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona ogni 10)

- Sensazione di irrequietezza e incapacità di rimanere seduti tranquillamente
- Nausea
- Insonnia.

Comune (può interessare fino a 1 persona ogni 10)

- Parkinsonismo: è un termine medico che raggruppa molti sintomi, tra cui aumento della secrezione di saliva o bocca acquosa, perdita di saliva, scatti nel piegare gli arti, movimenti corporei lenti, ridotti o compromessi, viso privo di espressione, tensione muscolare, collo rigido, rigidità muscolare, passi piccoli, strascicati, affrettati e mancanza di movimenti normali del braccio durante il cammino, battito di palpebre persistente in risposta a colpetti sulla fronte (un riflesso anomalo)
- Problemi di articolazione delle parole, movimenti muscolari anomali; una serie di sintomi che prende il nome di sintomi extrapiramidali (EPS), che generalmente includono movimenti insoliti dei muscoli, immotivati e involontari
- Battito cardiaco accelerato
- Aumento della pressione sanguigna
- Capogiri
- Spasmi e rigidità muscolari
- Vomito
- Diarrea
- Mal di schiena
- Eruzione cutanea e prurito
- Indigestione
- Bocca secca o eccesso di saliva
- Dolore addominale
- Sonnolenza, stanchezza, agitazione e ansia
- Aumento di peso
- Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi (un enzima presente nei muscoli) rilevato nelle analisi del sangue
- Aumento dei livelli di creatinina (un marcatore di funzionalità renale) rilevato nelle analisi del sangue
- Calo dell'appetito.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona ogni 100)

- Difficoltà nell'articolare le parole
- Incubi notturni
- Difficoltà a deglutire
- Irritazione al tessuto di rivestimento dello stomaco
- Improvviso senso di ansia
- Convulsioni (attacchi epilettici)
- Dolore toracico
- Dolori muscolari
- Perdita di coscienza temporanea
- Sensazione di capogiro
- Impulsi nervosi anomali nel cuore
- Battito cardiaco lento
- Dolori articolari
- Problemi a camminare
- Postura rigida
- Aumento dei livelli di prolattina nel sangue, aumento della glicemia (zuccheri nel sangue), aumento di alcuni enzimi del fegato, rilevabili nelle analisi del sangue
- Brusco calo della pressione sanguigna quando ci si alza, con conseguente possibile svenimento
- Raffreddore Comune
- Vampate di calore
- Vista offuscata
- Sudorazione
- Dolore a urinare
- Movimenti incontrollabili della bocca, della lingua e degli arti (discinesia tardiva)
- Bassi livelli di sodio nel sangue che possono causare stanchezza, confusione, contrazione muscolare, crisi convulsive e coma (iponatriemia)
- Mancanza di energia (letargia)
- Gas (flatulenza)
- Dolore al collo
- Problemi di erezione
- Mestruazioni dolorose o assenti
- Riduzione dei livelli di globuli rossi (che trasportano l'ossigeno nel corpo).

Rari (possono interessare fino a 1 persona ogni 1.000)

- Rabdomiolisi, ossia degradazione delle fibre muscolari con conseguente rilascio del loro contenuto (mioglobina) nel flusso sanguigno, che provoca dolore muscolare, malessere, confusione, battito e ritmo cardiaco anomali ed eventualmente urina di colore scuro
- Aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi)
- Gonfiore sotto la superficie della pelle (angioedema)
- Lesioni verso se stessi procurate deliberatamente
- Accidente cerebrovascolare
- Insufficienza renale
- Riduzione dei livelli di globuli bianchi (che combattono le infezioni)
- Dolore al seno, secrezione di latte dalle mammelle
- Morte improvvisa.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Riduzione dei livelli di un sottogruppo di globuli bianchi (neutrofili)
- Disturbi del sonno
- I neonati possono manifestare i seguenti sintomi: agitazione, aumento o riduzione del tono muscolare, tremore, sonnolenza, problemi di respirazione o nutrizione
- Anomalo ingrossamento del seno.

Nelle persone anziane affette da demenza, è stato riportato un piccolo aumento del numero di decessi nei pazienti in terapia con medicinali per la schizofrenia rispetto ai pazienti non in terapia con questi medicinali.

Negli adolescenti potrebbero manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona ogni 10)

- Sensazione di irrequietezza e incapacità di rimanere seduti tranquillamente
- Mal di testa
- Sonnolenza
- Nausea.

Comune (può interessare fino a 1 persona ogni 10)

- Calo o aumento dell'appetito
- Sogni anormali
- Difficoltà a dormire, tensione, agitazione, ansia e irritabilità
- Debolezza fisica, stanchezza
- Depressione
- Disturbo psicotico: è un termine medico che raggruppa molte malattie mentali che causano pensieri e percezioni anomale; le persone con psicosi perdono il contatto con la realtà
- Sintomi di schizofrenia
- Difficoltà di attenzione
- Sensazione di giramento
- Movimenti involontari anomali (discinesia)
- Anomalie nel tono muscolare, tra cui torcicollo e deviazione involontaria verso l'alto degli occhi
- Parkinsonismo: è un termine medico che raggruppa molti sintomi, tra cui aumento della secrezione di saliva o bocca acquosa, perdita di saliva, scatti nel piegare gli arti, movimenti corporei lenti, ridotti o compromessi, viso privo di espressione, tensione muscolare, collo rigido, rigidità muscolare, passi piccoli, strascicati, affrettati e mancanza di movimenti normali del braccio durante il cammino, battito di palpebre persistente in risposta a colpetti sulla fronte (un riflesso anomalo)
- Battito cardiaco accelerato
- Difficoltà a svuotare l'intestino (stipsi)
- Bocca secca o eccesso di saliva
- Vomito
- Sudorazione
- Rigidità muscolare
- Problemi di erezione
- Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi (un enzima presente nei muscoli), rilevato nelle analisi del sangue
- Aumento dei livelli di prolattina (un enzima) nel sangue, rilevato nelle analisi del sangue
- Aumento o perdita di peso.

Non comune (può interessare fino a 1 persona ogni 100)

- Ipersensibilità
- Raffreddore comune, infezione della gola e del naso
- Riduzione dell'attività della tiroide, infiammazione della tiroide
- Comportamento aggressivo, comportamento impulsivo
- Apatia
- Stato confusionale
- Umore depresso
- Separazione dei normali processi mentali (dissociazione)
- Allucinazione (uditiva o visiva)
- Pensieri omicidi

- Difficoltà a dormire
- Aumento o diminuzione del desiderio sessuale
- Mancanza di energia
- Alterazioni dello stato mentale
- Pensieri ossessivi
- Sensazione di ansia acuta e invalidante (attacco di panico)
- Compiere movimenti involontari senza scopo (iperattività psicomotoria)
- Iperattività dei muscoli del corpo (ipercinesia), incapacità di stare fermi (irrequietezza)
- Impulso incontrollabile a muovere le gambe (sindrome delle gambe senza riposo), movimenti incontrollabili di bocca, lingua e arti (discinesia tardiva)
- Disturbi del sonno
- Pensieri suicidi intenzionali
- Pensiero anormale
- Instabilità (sensazione di giramento)
- Alterazione del gusto
- Compromissione della memoria
- Alterazione della sensibilità cutanea (parestesia)
- Sensazione di avere una fascia stretta intorno alla testa (cefalea muscolotensiva), emicrania
- Difficoltà di messa a fuoco degli occhi, visione offuscata
- Maggiore sensibilità dell'udito
- Palpitazioni, alterazioni del ritmo cardiaco
- Brusco calo della pressione sanguigna quando ci si alza, con conseguente possibile svenimento
- Aumento della pressione sanguigna
- Dolore o disturbi addominali
- Assenza o notevole diminuzione della secrezione salivare
- Diarrea
- Indigestione
- Labbro secco
- Mal di denti
- Assenza parziale o totale di capelli, crescita anormale dei capelli
- Eruzione cutanea, orticaria
- Spasmi e rigidità muscolari, dolori muscolari
- Dolori articolari, dolore alle braccia e alle gambe, dolore alla mandibola/mascella
- Presenza di bilirubina nelle urine, presenza di proteine nelle urine, un indicatore della funzionalità renale
- Dolore o difficoltà a urinare, urinazione frequente, patologia renale
- Disfunzione sessuale
- Difficoltà a eiaculare
- Anomalo ingrossamento del seno, dolore al seno, secrezione di latte dalle mammelle
- Mestruazioni assenti o irregolari
- Compiere rumori e movimenti incontrollati (sindrome di Tourette)
- Brividi
- Problemi a camminare
- Malessere
- Dolore toracico
- Febbre
- Sovradosaggio intenzionale
- Effetti sulla funzionalità tiroidea, rilevati nelle analisi del sangue aumento del colesterolo nel sangue, aumento dei trigliceridi nel sangue, riduzione delle lipoproteine ad alta densità, riduzione delle lipoproteine a bassa densità, rilevati nelle analisi del sangue
- Aumento della glicemia (zuccheri nel sangue), aumento dell'insulina nel sangue, aumento di alcuni enzimi del fegato (un indicatore della funzionalità del fegato), rilevati nelle analisi del sangue

- Aumento o riduzione del testosterone nel sangue, aumento dell'ormone tireostimolante nel sangue, rilevati nelle analisi del sangue
- Alterazioni dell'elettrocardiogramma
- Riduzione dell'emoglobina, riduzione dei livelli di globuli bianchi (che combattono le infezioni), rilevate nelle analisi del sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Latuda

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Latuda

- Il principio attivo è lurasidone.
Ogni compressa da 18,5 mg contiene lurasidone cloridrato equivalente a 18,6 mg di lurasidone.
Ogni compressa da 37 mg contiene lurasidone cloridrato equivalente a 37,2 mg di lurasidone.
Ogni compressa da 74 mg contiene lurasidone cloridrato equivalente a 74,5 mg di lurasidone.
- Gli altri componenti sono mannitolo, amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, ipromellosa 2910, magnesio stearato (E 470b), biossido di titanio (E171), macrogol, ossido di ferro giallo (E172) (presente nelle compresse da 74 mg), indigotina (E132) (presente nelle compresse da 74 mg) e cera carnauba (E903).

Descrizione dell'aspetto di Latuda e contenuto della confezione

- Latuda 18,5 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda, con impressa la dicitura 'LA'
- Latuda 37 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda, con impressa la dicitura 'LB'
- Latuda 74 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore verde chiaro, di forma ovale, con impressa la dicitura 'LD'

Latuda compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni contenenti 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 compresse rivestite con film in blister di alluminio/alluminio perforati divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/ Belgique/ Belgien CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Lithuania/ Lietuva CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Bulgaria/ България Анджелини Фарма България ЕООД office@angelini.bg	Luxembourg/ Luxemburg CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Hungary/ Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft office@angelini.hu
Denmark/ Danmark CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Malta CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Germany/ Deutschland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Netherlands/ Nederland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Estonia/ Eesti CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Norway/ Norge CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Greece/ Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
Spain/ España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 00	Poland/ Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda apoio.utente@angelini.pt

Croatia/ Hrvatska Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Romania/ România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovenia/ Slovenija Bonifar d.o.o. Tel: + 386 1 235 0490
Iceland/ Ísland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovak republic/ Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk
Italy/ Italia Angelini S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Suomi/ Finland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Cyprus/ Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Sweden/ Sverige CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Latvia/ Latvija CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Northern Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.