I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės
Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės
Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 18,6 mg lurazidono.

Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 37,2 mg lurazidono.

Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 74,5 mg lurazidono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės
Baltos arba balkšvos spalvos, plėvele dengtos apvalios 6 mm skersmens tabletės su įspaustu užrašu „LA“

Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės
Baltos arba balkšvos spalvos, plėvele dengtos apvalios 8 mm skersmens tabletės su įspaustu užrašu „LB“

Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės
Blyškiai žalios spalvos, plėvele dengtos ovalios 12 mm x 7 mm dydžio tabletės su įspaustu užrašu „LD“

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Latuda skirtas šizofrenijai gydyti suaugusiesiems ir 13 metų bei vyresniems paaugliams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiųjų populiacija
Rekomenduojama pradinė dozė yra 37 mg lurazidono kartą per parą. Pradinis dozės titravimas nereikalingas. Veiksminga vaistinio preparato dozė yra nuo 37 mg iki 148 mg kartą per parą. Dozę galima didinti remiantis gydytojo nutarimu ir stebimu klinikiniu atsaku. Didžiausia paros dozė negali viršyti 148 mg.

Pacientų, kurie kartą per parą vartojo didesnę kaip 111 mg dozę ir vaistinio preparato vartojimą buvo nutraukę ilgiau kaip 3 dienoms, gydymą reikia atnaujinti skiriant kartą per parą vartoti 111 mg dozę ir

ją laipsniškai didinant iki optimalios dozės. Visas kitas dozes vartojusių pacientų gydymą galima atnaujinti skiriant ankstesnę vartotą dozę, laipsniškas dozės didinimas nėra reikalingas.

Vaikų populiacija
Rekomenduojama pradinė dozė yra 37 mg lurazidono kartą per parą. Pradinis dozės titravimas nereikalingas. Veiksminga vaistinio preparato dozė yra nuo 37 mg iki 74 mg kartą per parą. Dozę galima didinti remiantis gydytojo nutarimu ir stebimu klinikiniu atsaku. Didžiausia paros dozė negali viršyti 74 mg. Vaikams lurazidoną turėtų išrašyti patirties turintis vaikų psichiatras.

Dozės koregavimas dėl sąveikų
Kartu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių rekomenduojama pradinė 18,5 mg dozė, o didžiausia lurazidono dozė neturi viršyti 74 mg kartą per parą. Lurazidono dozę gali reikėti koreguoti kartu vartojant silpnų ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių (žr. 4.5 skyrių). Apie stiprius CYP3A4 inhibitorius ir induktorius žr. 4.3 skyriuje.

Antipsichotinių vaistinių preparatų keitimas
Dėl skirtingų antipsichotinių vaistinių preparatų farmakodinaminių ir farmakokinetinių savybių, nusprendus vieną antipsichotinį vaistinį preparatą pakeisti kitu, gydytojas turi stebėti ligonį.

Senyviems pacientams
Dozavimo rekomendacijos senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas [KK] ⩾ 80 ml/min.), yra tokios pačios kaip suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija normali. Tačiau senyvų pacientų inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi, todėl gali tekti koreguoti dozę pagal jų inkstų funkcijos būklę (žr. toliau „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Duomenų apie senyvų pacientų gydymą didesnėmis lurazidono dozėmis yra nedaug. Apie senyvų pacientų gydymą 148 mg lurazidono doze duomenų nėra. Reikia atsargiai gydyti ⩾ 65 metų amžiaus pacientus didesnėmis lurazidono dozėmis.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas, lurazidono dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas (KK) ⩾ 30 ml/min. ir < 50 ml/min.), sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KK > 15 ml/min. ir < 30 ml/min.) bei galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (KK < 15 ml/min.), rekomenduojama pradinė dozė yra 18,5 mg, didžiausia dozė neturi viršyti 74 mg kartą per parą. Lurazidono negalima skirti GSIL sergantiems pacientams, išskyrus atvejus, kai galima nauda viršija galimą riziką. Jei skiriama GSIL sergantiems pacientams, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, lurazidono dozės koreguoti nereikia. Dozę rekomenduojama koreguoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (Child-Pugh B klasė) ir sunkus (Child-Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimasi. Rekomenduojama pradinė dozė yra 18,5 mg. Didžiausia paros dozė pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, neturi viršyti 74 mg, o kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ji neturi viršyti 37 mg kartą per parą.

<u>Vartojimo metodas</u>

Latuda plėvele dengtas tabletes reikia vartoti per burną kartą per parą valgio metu.
Vartojant nevalgius, tikėtina, kad lurazidono ekspozicija bus reikšmingai mažesnė nei vartojant valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Latuda tabletes reikia nuryti nekramtant, kad nebūtų jaučiamas jų kartus skonis. Kad būtų laikomasi vaistinio preparato vartojimo režimo, Latuda tabletes reikia vartoti kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., bocepreviro, klaritromicino, kobicistato, indinaviro, itrakonazolo, ketokonazolo, nefazodono, nelfinaviro, pozakonazolo, ritonaviro, sakvinaviro, telapreviro, telitromicino, vorikonazolo) ir stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, rifampicino, paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*)) vartojimas tuo pačiu metu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydant antipsichotiniu vaistiniu preparatu, paciento klinikinė būklė gali pagerėti tik po kelių dienų ar savaičių. Šiuo laikotarpiu pacientai turi būti atidžiai stebimi.

Polinkis į savižudybę
Savižudiškas elgesys yra būdingas psichinėms ligoms. Pranešama, kad kai kuriais atvejais netrukus po gydymo pradžios ar antipsichotinio vaisto pakeitimo buvo bandoma nusižudyti. Kartu su antipsichotiniu gydymu turi būti taikomas atidus didelės rizikos pacientų stebėjimas.

Parkinsono liga
Jei skiriami Parkinsono liga sergančiam pacientui, antipsichotiniai vaistiniai preparatai gali pasunkinti esančius parkinsonizmo simptomus. Todėl skirdamas lurazidoną Parkinsono liga sergantiems pacientams, gydytojas turi įvertinti riziką ir naudą.

Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)
Vaistiniai preparatai, turintys dopamino receptorių antagonistų savybių, buvo susiję su nepageidaujamomis ekstrapiramidinėmis reakcijomis, įskaitant rigidiškumą, tremorą, apatišką veido išraišką, distonijas, seilėtekį, palinkusią kūno laikyseną ir nenormalią eiseną. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų su šizofrenija sergančiais suaugusiaisiais metu, lyginant su placebo grupe, pradėjus gydyti lurazidonu buvo nustatytas padidėjęs EPS dažnis.

Vėlyvoji diskinezija
Vaistiniai preparatai, turintys dopamino receptorių antagonistų savybių, yra susiję su vėlyvosios diskinezijos (apibūdinamos ritmiškais nevalingais judesiais, daugiausia liežuvio ir (arba) veido) atsiradimu. Jei atsiranda vėlyvosios diskinezijos požymių ir simptomų, turėtų būti apsvarstytas visų antipsichotikų, įskaitant lurazidoną, vartojimo nutraukimas.

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai / QT intervalo pailgėjimas
Atsargiai lurazidono reikia skirti pacientams, kuriems yra nustatyta širdies ir kraujagyslių sistemos liga ar kurių šeimos nariams yra QT intervalo pailgėjimas, kuriems yra hipokalemija bei kurie tuo pačiu metu vartoja kitų vaistinių preparatų, galinčių ilginti QT intervalą.

Traukuliai
Lurazidonas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra buvę traukulių ar yra kitų būklių, kurios potencialiai mažina traukulių pasireiškimo slenkstį.

Neuroleptinis piktybinis sindromas (NPS)
Pranešama, kad vartojant lurazidoną, buvo pasireiškęs neuroleptinis piktybinis sindromas, kuriam būdingas karščiavimas, raumenų rigidiškumas, autonominės nervų sistemos nestabilumas, pakitusi sąmonės būklė ir padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas serume. Papildomi požymiai gali būti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų nepakankamumas. Tokiu atveju lurazidono vartojimas turi būti nutrauktas.

Senyvi pacientai, kuriems yra demencija
Lurazidonas nebuvo tirtas gydant senyvus pacientus, kuriems yra demencija.

Bendras mirtingumas
17 kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, senyviems pacientams, kuriems yra demencija, gydytiems kitais atipiniais antipsichotikais, įskaitant risperidoną, aripiprazolą, olanzapiną ir kvetiapiną, lyginant su placebo grupe buvo padidėjusi mirtingumo rizika.

Cerebrovaskuliniai sutrikimai
Apytiksliai trigubai didesnė nepageidaujamų cerebrovaskulinių reakcijų rizika buvo nustatyta randomizuotuose placebu kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose demencija sergančių pacientų populiacijoje, vartojant kai kuriuos atipinius antipsichotikus, įskaitant risperidoną, aripiprazolą ir olanzapiną. Šios padidėjusios rizikos mechanizmas nežinomas. Padidėjusios rizikos negalima atmesti vartojant kitus antipsichotikus ar kitose pacientų populiacijose. Lurazidonas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra demencija ir smegenų insulto rizikos veiksnių.

Veninė tromboembolija
Pranešama apie veninės tromboembolijos (VTE) atvejus vartojant antipsichotinius vaistinius preparatus. Antipsichotikais gydomiems pacientams dažnai yra įgytų veninės tromboembolijos rizikos veiksnių, todėl prieš gydymą lurazidonu ir jo metu turi būti nustatyti visi galimi veninės tromboembolijos rizikos veiksniai ir imamasi prevencinių priemonių.

Hiperprolaktinemija
Lurazidonas didina prolaktino koncentraciją dėl antagonistinio poveikio dopamino D2 receptoriams. Pacientams reikia paaiškinti dėl padidėjusio prolaktino požymių ir simptomų, pvz., ginekomastijos, galaktorėjos, amenorėjos ir erekcijos sutrikimų. Pacientams turi būti patarta kreiptis medicininės pagalbos, jeigu patirtų kokių nors iš šių požymių ir simptomų.

Kūno svorio didėjimas
Vartojant atipinius antipsichotikus, buvo kūno svorio didėjimo atvejų. Rekomenduojamas klinikinis kūno svorio stebėjimas.

Hiperglikemija
Atliekant klinikinius tyrimus su lurazidonu buvo pranešama apie retus su gliukozės koncentracijos kitimais susijusių nepageidaujamų reakcijų, pvz., gliukozės kiekio kraujyje padidėjimo, atvejus. Rekomenduojamas atitinkamas cukriniu diabetu sergančių pacientų ir pacientų, turinčių cukrinio diabeto išsivystymo rizikos veiksnių, klinikinis stebėjimas.

Ortostatinė hipotenzija / sinkopė
Lurazidonas gali sukelti ortostatinę hipotenziją, tikriausiai dėl antagonistinio poveikio α1-adrenerginiams receptoriams. Pacientams, kurie yra jaurūs hipotenzijai, turėtų būti stebimi gyvybiniai ortostatiniai rodikliai.

Sąveika su greipfrutų sultimis
Gydymo lurazidonu metu reikia vengti gerti greipfrutų sultis (žr. 4.5 skyrių).

Serotonino sindromas
Latuda vartojant kartu su kitais serotonerginiais preparatais, pavyzdžiui, buprenorfinu ar opiatais, MAO inhibitoriais, selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliniais antidepresantais, gali pasireikšti serotonino sindromas, galimai gyvybei grėsminga būklė (žr. 4.5 skyrių).
Jeigu gydymas kartu su kitais serotonerginiais vaistiniais preparatais klinikiniu požiūriu yra būtinas, pacientą, ypač pradedant gydyti ir didinat dozę, patariama atidžiai stebėti.
Serotonino sindromo simptomai gali būti pakitusi psichikos būklė, autonominės nervų sistemos nestabilumas, nervų ir raumenų sutrikimai ir (arba) virškinimo trakto sutrikimų simptomai. Įtarus serotonino sindromą, atsižvelgiant į simptomų sunkumą, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti vaistinio preparato dozę ar gydymą nutraukti.

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika
Kadangi lurazidonas daugiausia veikia centrinę nervų sistemą, lurazidonas turi būti atsargiai vartojamas kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu.

Reikia atsargiai skirti lurazidoną kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, pvz., IA klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais (pvz., chinidinu, dizopiramidu) ir III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais (pvz., amjodaronu, sotaloliu), kai kuriais antihistamininiais vaistiniais preparatais, kai kuriais kitais antipsichotikais ir kai kuriais vaistiniais preparatais nuo maliarijos (pvz., meflochinu).

Latuda kartu su kitais serotonerginiais preparatais, pavyzdžiui, buprenorfinu ar opiatais, MAO inhibitoriais, selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliniais antidepresantais, reikia skirti apdairiai, nes gali padidėti serotonino sindromo, galimai gyvybei grėsmingos būklės, išsivystymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika
Lurazidono ir greipfrutų sulčių vartojimas tuo pačiu metu nebuvo įvertintas. Greipfrutų sultys slopina CYP3A4 ir gali didinti lurazidono koncentraciją serume. Vartojant lurazidoną, reikia vengti gerti greipfrutų sultis.

Kitų vaistinių preparatų gebėjimas daryti įtaką lurazidono poveikiui
Tiek lurazidonas, tiek ir jo aktyvus metabolitas ID-14283 turi įtakos farmakodinaminiam poveikiui į dopaminerginius ir seratonerginius receptorius. Lurazidoną ir jo aktyvų metabolitą ID-14283 daugiausia metabolizuoja CYP3A4.

CYP3A4 inhibitoriai
Draudžiama vartoti lurazidoną kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., bocepreviru, klaritromicinu, kobicistatu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, pozakonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, telitromicinu, vorikonazolu) (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant lurazidoną kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, lurazidono ir jo aktyvaus metabolito ID-14283 ekspozicija atitinkamai padidėjo 9 ir 6 kartus.

Lurazidoną ir pozakonazolą (stiprų CYP3A4 inhibitorių) vartojant kartu lurazidono ekspozicija padidėjo maždaug 4–5 kartus. Išliekantis pozakonazolo poveikis lurazidono ekspozicijai buvo stebėtas iki 2–3 savaičių po pozakonazolo vartojimo nutraukimo.

Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie vidutiniškai slopina CYP3A4 (pvz., diltiazemu, eritromicinu, flukonazolu, verapamiliu), lurazidono ekspozicija gali padidėti. Tikėtina, kad vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai padidina CYP3A4 substratų ekspoziciją nuo 2 iki 5 kartų.

Vartojant lurazidoną kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi diltiazemu (lėto atpalaidavimo forma), lurazidono ir ID-14283 ekspozicija atitinkamai padidėjo 2,2 ir 2,4 karto (žr. 4.2 skyrių). Vartojant diltiazemo greito atpalaidavimo formą, lurazidono ekspozicija gali dar daugiau padidėti.

CYP3A4 induktoriai
Lurazidoną draudžiama vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifampicinu, paprastąja jonažole (*Hypericum perforatum*)) (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant lurazidoną kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, lurazidono ekspozicija sumažėjo 6 kartus.

Vartojant lurazidoną kartu su silpnais (pvz., armodafinilu, amprenaviru, aprepitantu, prednizonu, rufinamidu) ar vidutinio stiprumo (pvz., bozentanu, efavirenzu, etravirinu, modafiniliu, nafcilinu) CYP3A4 induktoriais, tikėtina, kad lurazidono ekspozicija sumažės mažiau nei dvigubai vartojimo kartu metu bei iki 2 savaičių laikotarpiu po silpnų ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių vartojimo nutraukimo.

Vartojant lurazidoną kartu su silpnais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais, reikia atidžiai stebėti lurazidono veiksmingumą bei gali prireikti koreguoti dozę.

Pernešėjai
Lurazidonas yra P-gp ir BCRP substratas *in vitro*, o ar yra šių pernešėjų substratas *in vivo,* nežinoma. Vartojant lurazidoną kartu su P-gp ir BCRP inhibitoriais, lurazidono ekspozicija gali padidėti.

Lurazidono gebėjimas daryti įtaką kitų vaistinių preparatų veikimui
Vartojant lurazidoną kartu su midazolamu (jautriu CYP3A4 substratu), midazolamo ekspozicija padidėjo mažiau nei 1,5 karto. Vartojant lurazidoną kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., astemizolu, terfenadinu, cisapridu, pimozidu, chinidinu, bepridiliu ar skalsės alkaloidais [ergotaminu, dihidroergotaminu]), rekomenduojamas pacientų būklės stebėjimas.

Vartojant lurazidoną kartu su digoksinu (P-gp substratu), digoksino ekspozicija nepadidėjo, o nežymiai padidėjo tik C_{max} (1,3 karto), todėl laikoma, kad lurazidoną galima vartoti kartu su digoksinu. Lurazidonas *in vitro* slopina srauto pernešiklį P-gp, todėl žarnyno P-gp slopinimo klinikinės reikšmės atmesti negalima. Jei kartu vartojamas P-gp substratas dabigatrano eteksilatas, gali padidėti dabigatrano koncentracija plazmoje.

Lurazidonas *in vitro* slopina srauto pernešiklį BCRP, todėl žarnyno BCRP slopinimo klinikinės reikšmės atmesti negalima. Jei kartu vartojamas BCRP substratas, gali padidėti jo koncentracija plazmoje.

Vartojant lurazidoną su ličio preparatais buvo nustatyta, kad ličio poveikis lurazidono farmakokinetikai yra kliniškai nereikšmingas, todėl vartojant kartu su ličio preparatais, lurazidono dozės koreguoti nereikia. Lurazidonas nedaro įtakos ličio koncentracijai.

Atliekant vaistinių preparatų sąveikos tyrimą, kurio metu buvo tiriamas lurazidono poveikis geriamuosius sudėtinius kontraceptikus (įskaitant norgestimatą ir etinilestradiolį) kartu vartojančioms pacientėms, buvo nustatyta, kad lurazidonas neturėjo klinikinio ar statistiškai reikšmingo poveikio kontraceptikų farmakokinetikai ar lytinius hormonus sujungiančio globulino (SHBG) koncentracijai. Todėl lurazidoną galima vartoti kartu su geriamaisiais kontraceptikais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Duomenų apie lurazidono vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumui, embriono / vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir vystymuisi po gimimo (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma. Lurazidono negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai yra neabejotinai būtina.

Naujagimiams, kurių motinos vartojo antipsichotikų (įskaitant lurazidoną) trečiojo trimestro metu, yra nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) vaistinio preparato nutraukimo simptomus, kurių stiprumas ir trukmė po gimimo gali būti skirtingi. Pranešta apie ažitaciją, hipertonusą, hipotonusą, tremorą, somnolenciją, kvėpavimo ar maitinimo sutrikimus. Todėl naujagimiai turi būti atidžiai stebimi.

Žindymas
Lurazidonas išsiskiria į žiurkių pieną laktacijos metu (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar lurazidonas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Moterims, vartojančioms lurazidoną, maitinti krūtimi galima, tik jei galima gydymo nauda pateisina galimą riziką vaikui.

Vaisingumas
Tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta daug poveikių vaisingumui, labiausiai susijusių su prolaktino koncentracijos padidėjimu. Šie poveikiai nėra laikomi reikšmingais žmonių reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lurazidonas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kol pacientai nėra pagrįstai užtikrinti, kad lurazidonas jų nepageidaujamai neveikia, jie turi būti atidūs valdydami pavojingus mechanizmus, įskaitant motorines transporto priemones ir dviračius (žr. 4.8 skyrių).
Dėl eismo saugos, paaugliai, kurie dar neturi teisės vairuoti, neturėtų važiuoti ir dviračiais.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Lurazidono saugumas buvo įvertintas vartojant 18,5–148 mg dozes klinikinių tyrimų metu su šizofrenija sergančiais pacientais, kurie buvo gydomi iki 52 savaičių, ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Dažniausios nepageidaujamos vaistinio preparato reakcijos (≥ 10 %) buvo akatizija, pykinimas ir nemiga.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje
1 lentelėje toliau pateikiami apibendrinti duomenys apie nustatytas nepageidaujamas vaistinio preparato reakcijas (NVR), kurios suskirstytos pagal sistemą, organų klasę ir pageidaujamą terminą. Klinikiniuose tyrimuose nustatytas nepageidaujamų vaistinio preparato reakcijų dažnis lentelėje pateikiamas pagal dažnio kategorijas. Taikomos tokios sąvokos ir dažniai: labai dažnas (⩾ 1/10), dažnas (nuo ⩾ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ⩾ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ⩾ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) remiantis apibendrintais duomenimis suaugusiesiems

Organų sistemų klasė	**Labai dažnas**	**Dažnas**	**Nedažnas**	**Retas**	**Dažnis nežinomas**
Infekcijos ir infestacijos			Nazofaringitas		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Anemija	Eozinofilija Leukopenija	Neutropenija***
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Padidėjęs kūno svoris Sumažėjęs apetitas	Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje Hiponatremija		
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Susijaudinimas Nerimas Neramumas	Košmariški sapnai Katatonija Panikos priepuolis	Savižudiškas elgesys	Miego sutrikimas***

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Akatizija	Mieguistumas* Parkinsonizmas** Svaigulys Distonija*** Diskinezija	Letargija Dizartrija Vėlyvoji diskinezija Sinkopė Traukuliai	Neuroleptinis piktybinis sindromas (NPS) Cerebrovaskuliniai sutrikimai	
Akių sutrikimai			Neryškus matymas		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis (vertigo)		
Širdies sutrikimai		Tachikardija	Krūtinės angina Pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada Bradikardija		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	Hipotenzija Ortostatinė hipotenzija Paraudimas Padidėjęs kraujospūdis		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Viduriavimas Vėmimas Virškinimo sutrikimas Padidėjusi seilių sekrecija Burnos sausumas Viršutinės pilvo dalies skausmas Nemalonumo jausmas skrandyje	Dujų susikaupimas Disfagija Gastritas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas Niežulys	Sustiprėjęs prakaitavimas	Angioneurozinė edema	Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Nugaros skausmas Skeleto raumenų sustingimas	Sąnarių sustingimas Raumenų skausmas Kaklo skausmas	Rabdomiolizė	

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Padidėjusi kreatinino koncentracija serume	Dizurija	Inkstų nepakankamumas	
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu					Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiams (žr. 4.6 skyrių)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Prolaktino kiekio padidėjimas kraujyje Erekcijos sutrikimas Amenorėja Dismenorėja	Krūtų skausmas Galaktorėja	Krūtų padidėjimas****
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimais		Nuovargis	Eisenos sutrikimas	Staigi mirtis	
Tyrimai		Padidėjęs kreatinfosfo-kinazės aktyvumas kraujyje			

* Somnolencija apima tokias nepageidaujamų reakcijų sąvokas: hipersomnija, hipersomnolencija, sedacija ir somnolencija
** Parkinsonizmas apima tokias nepageidaujamų reakcijų sąvokas: bradikinezija, dantračio tipo rigidiškumas, seilėtekis, ekstrapiramidiniai sutrikimai, hipokinezija, raumenų rigidiškumas, parkinsonizmas, psichomotorinis sulėtėjimas ir tremoras
*** Distonija apima tokias nepageidaujamų reakcijų sąvokas: distonija, okulogirinė krizė, oromandibulinė distonija, liežuvio spazmas, kreivakaklystė ir trizmas.
**** Vaistinio preparato nepageidaujamos reakcijos nustatytos II ir III fazės kontroliuojamuose ir nekontroliuojamuose tyrimuose; tačiau jų dažnis yra per mažas, kad būtų galima apskaičiuoti pasireiškimo dažnį.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) paaugliams

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			Nazofaringitas Rinitas Viršutinių kvėpavimo takų infekcija		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfos sistemos sutrikimai			Neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas		
Endokrininiai sutrikimai		Hiperprolaktinemija (įskaitant padidėjusį prolaktino kiekį kraujyje)	Autoimuninis tiroiditas Hiperandrogenizmas Hipotirozė		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas Padidėjęs apetitas	Hiperinsulinemija		
Psichikos sutrikimai		Nenormalūs sapnai Susijaudinimas Nerimas Depresija Nemiga Psichozė Šizofrenija Įtampa	Agresija Apatija Sumišimo būklė Prislėgta nuotaika Disociacija Haliucinacijos (klausos) Haliucinacijos (vaizdinės) Žmogžudiškos mintys Impulsyvus elgesys Pirminė nemiga Sumažėjęs libido Padidėjęs libido Abejingumas Psichikos būklės pokyčiai Įkyrios mintys Panikos priepuoliai Psichomotorinis hiperaktyvumas Neramumas Miego sutrikimas Savižudiškos mintys Terminalinė nemiga Padrikos mintys		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Akatizija Galvos skausmas Mieguistumas *	Dėmesio nesutelkimas Svaigulys Diskinezija Distonija*** Parkinsonizmas**	Pozicinis galvos svaigimas Disgeuzija Hiperkinezija Atminties sutrikimai Migrena Parestezija Psichomotorinis hiperaktyvumas Neramių kojų sindromas Vėlyvoji diskinezija Įtampos tipo galvos skausmas		
Akių sutrikimai			Akomodacijos sutrikimas Neryškus vaizdas		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Hiperakuzija		
Širdies sutrikimai		Tachikardija	Palpitacijos Supraventrikulinės ekstrasistolės		
Kraujagyslių sutrikimai			Ortostatinė hipotenzija Hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Burnos ir ryklės skausmas Dispnėja		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vidurių užkietėjimas Burnos sausmė Seilių hipersekrecija Vėmimas	Diskomfortas pilve Skausmas viršutinėje pilvo dalyje Seilių nebuvimas Viduriavimas Dispepsija Lūpų išsausėjimas Dantų skausmas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Hiperhidrozė	Alopecija Nenormalus plaukų augimas Išbėrimas Dilgėlinė		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų rigidiškumas	Artralgija Raumenų įsitempimas Skeleto raumenų sustingimas Mialgija Galūnių skausmas Žandikaulio skausmas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Bilirubinurija Disurija Šlapinimosi sutrikimas Poliurija Proteinurija Inkstų veiklos sutrikimas		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Erekcijos sutrikimas	Amenorėja Krūtų skausmas Ejakuliacijos sutrikimas Galaktorėja Ginekomastija Nereguliarios menstruacijos Oligomenorėja Seksualinė disfunkcija		
Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos			Tureto sindromas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija Nuovargis Dirglumas	Šaltkrėtis Eisenos sutrikimas Negalavimas Ne širdies sutrikimų sukeltas krūtinės skausmas Karščiavimas		
Tyrimai		Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje Padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis Svorio mažėjimas Svorio didėjimas	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas Teigiamas antitiroidinių		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
			antikūnų tyrimo rodmuo Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas Sumažėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje Padidėjęs insulino kiekis kraujyje Sumažėjęs testosterono kiekis kraujyje Padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje Padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje Sutrumpėjęs elektrokardiogramos Per intervalas Sumažėjęs hemoglobino kiekis Sumažėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis Sumažėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis		
Susižalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Tyčinis perdozavimas		

*Mieguistumas apima šias paaugliams pastebėtas nepageidaujamas reakcijas: hipersomniją, sedaciją ir mieguistumą.
**Parkinsonizmas apima šias paaugliams pastebėtas nepageidaujamas reakcijas: dantračio tipo rigidiškumą, ekstrapiramidinius sutrikimus, hipokineziją, parkinsonizmą ir tremorą.
*** Distonija apima šias paaugliams pastebėtas nepageidaujamas reakcijas: distoniją, okulogirinę krizę ir kreivakaklystę.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie kliniškai sunkias odos ir kitokias padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su gydymu lurazidonu, įskaitant kelis pranešimus apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą.

Vaistinių preparatų grupei svarbūs reiškiniai
Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS). Trumpalaikiuose placebu kontroliuojamuose suaugusiųjų tyrimuose praneštų su EPS susijusių reiškinių dažnis, išskyrus akatiziją ir nerimastingumą, lurazidonu gydomų pacientų grupėje buvo 13,5 %, o placebo grupėje – 5,8 %. Akatizijos dažnis lurazidonu gydomų pacientų grupėje buvo 12,9 %, o placebo grupėje – 3,0 %.
Trumpalaikiame paauglių placebu kontroliuojamame tyrime praneštų su EPS susijusių reiškinių dažnis, išskyrus akatiziją, buvo 5,1 % lurazidonu gydytų pacientų grupėje ir 1,8 % placebo grupėje. Akatizijos atvejų skaičius lurazidonu gydytų pacientų grupėje buvo 8,9 %, o placebo grupėje – 1,8 %.

Distonija. Distonijos, pailgėjusio nenormalaus raumenų grupių susitraukimo, simptomai gali pasireikšti į tai linkusiems individams pirmosiomis gydymo dienomis. Distonijos simptomai gali būti tokie: kaklo raumenų spazmas, kartais progresuojantis iki gerklės veržimo, sunkumas ryti, apsunkęs kvėpavimas ir (arba) liežuvio išsikišimas. Nors šie simptomai gali pasireikšti vartojant mažas dozes, jie pasireiškia dažniau ir stipriau vartojant dideles dozes bei stipresnių pirmosios kartos antipsichotinių vaistinių preparatų. Padidėjusi ūmios distonijos rizika nustatyta vyriškos lyties ir jaunesnio amžiaus grupių individams.

Veninė tromboembolija: pranešta apie veninės tromboembolijos, įskaitant plaučių arterijos tromboembolijos ir giliųjų venų trombozės, atvejus gydant antipsichotiniais vaistinias preparatais. Jų pasireiškimo dažnis nežinomas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pagalba perdozavimo atveju
Specifinio lurazidono priešnuodžio nėra. Todėl turi būti taikomos atitinkamos simptominės gydymo priemonės, atidus medicininis bei būklės stebėjimas turi būti tęsiamas, kol paciento būklė pagerės.

Širdies ir kraujagyslių sistemos stebėjimas turi būti pradėtas nedelsiant, įskaitant nuolatinį elektrokardiografinį stebėjimą dėl galimų širdies aritmijų. Jei taikomas antiaritminis gydymas, dizopiramido, prokainamido ir chinidino vartojimas lurazidono ūmiai perdozavusiems pacientams kelia teorinę QT intervalo pailgėjimo riziką. Panašus bretilio poveikis blokuojant alfa-adrenoreceptorius gali žalingai papildyti lurazidono poveikį, dėl ko gali išsivystyti sunki hipotenzija.

Hipotenzija ir kraujagyslių kolapsas turi būti gydomi imantis atitinkamų priemonių. Negalima vartoti adrenalino ir dopamino bei kitų simpatomimetinių vaistinių preparatų, pasižyminčių agonistiniu veikimu beta-adrenoreceptoriuose, nes jų stimuliacija gali pasunkinti hipotenziją esant lurazidono sukeltai alfa-adrenoreceptorių blokadai. Esant sunkiems ekstrapiramidiniams reiškiniams, turi būti skiriama anticholinerginių vaistinių preparatų.

Turi būti apsvarstytas skrandžio plovimas (po intubacijos, jei pacientas nesąmoningas) ir aktyvintosios anglies kartu su vidurius laisvinančiais preparatais vartojimas.

Galimas sąmonės lygio sumažėjimas, traukuliai ar distoninė galvos ir kaklo reakcija po perdozavimo gali kelti aspiracijos riziką, jei sukeliamas vėmimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, antipsichotikai. ATC kodas – N05AE05

Veikimo mechanizmas
Lurazidonas yra selektyvus dopamino ir monoaminų poveikių blokatorius. Lurazidonas tvirtai prisijungia prie dopaminerginių D2 ir serotoninerginių 5-HT2A ir 5-HT7 receptorių, prisijungimo afiniškumas yra atitinkamai 0,994, 0,47 ir 0,495 nM. Jis taip pat blokuoja α2c-adrenerginius receptorius ir α2a-adrenerginius receptorius, prisijungimo afiniškumas yra atitinkamai 10,8 ir 40,7 nM. Lurazidonas taip pat pasižymi dalinio agonisto veikimu 5HT-1A receptoriuose, prisijungimo afiniškumas yra 6,38 nM. Lurazidonas nesijungia prie histaminerginių ar muskarininių receptorių.

Susidarančio nedidelio kiekio aktyvaus lurazidono metabolito ID-14283 veikimo mechanizmas panašus į lurazidono.

Sveikiems asmenims vartojant nuo 9 mg iki 74 mg lurazidono dozes sukeliamas nuo dozės priklausomas pozitronų emisijos tomografijos būdu nustatomas 11C-rakloprido (D2 / D3 receptorių ligandas) prisijungimo sumažėjimas uodeguotajame kūne, kiaute ir ventraliniame dryžuotajame kūne.

Farmakodinaminis poveikis
Pagrindinių klinikinių veiksmingumo tyrimų metu lurazidonas buvo vartojamas 37–148 mg dozėmis.

Klinikinis veiksmingumas
Lurazidono veiksmingumas gydant šizofreniją buvo nustatytas atlikus penkis daugiacentrinius, placebu kontroliuojamus, dvigubai koduotus, 6 savaičių trukmės tyrimus, kuriuose dalyvavę pacientai atitiko psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo IV redakcijos (DSM-IV) šizofrenijos kriterijus. Lurazidono dozės, kurios buvo skirtingos penkiuose tyrimuose, svyravo nuo 37 iki 148 mg kartą per parą. Trumpalaikių tyrimų metu pirminė vertinamoji baigtis buvo apibrėžta kaip pozityvių ir negatyvių simptomų skalės (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) vidutinis bendrojo įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmens iki 6 savaitės (minėta skalė yra validuota kombinuotoji priemonė, kurią sudaro penki veiksniai teigiamiems simptomams, neigiamiems simptomams, dezorganizuotoms mintims, nekontroliuojamam priešiškumui/susijaudinimui ir nerimui/depresijai įvertinti). III fazės tyrimuose buvo nustatytas didesnis lurazidono veiksmingumas nei placebo grupėje (žr. 3 lentelę). Lurazidono poveikis jau 4 dieną ženkliai išsiskyrė nuo placebo. Taip pat lurazidonas buvo veiksmingesnis nei placebas pagal antrinę iš anksto numatytą vertinamąją baigtį Klinikinio bendrojo įspūdžio – sunkumo (KBĮ–S) skalėje. Veiksmingumas taip pat buvo patvirtintas atlikus antrinę atsako į gydymą (apibrėžiamas ⩾ 30 % PANSS skalės balų sumos sumažėjimas nuo pradinio rodmens) analizę.

3 lentelė. Suaugusiųjų šizofrenijos tyrimai: šizofrenijos pozityvių ir negatyvių simptomų skalės (PANSS) balų suma – pokytis nuo pradinio rodmens iki 6 savaitės – tyrimų D1050229, D1050231 ir D1050233 MMRM („Mixed Model for Repetetive Measures“): „Intent-to-Treat“ analizės rinkinys

Tyrimo statistika	Placebas	Lurazidono dozė (b)				Veiklus palyginamasis preparatas (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Tyrimas D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Atskaitos taško vidurkis (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS vidurkio pokytis (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Gydymo skirtumas lyginant su placebu						
Įvertis (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6, (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-reikšmė	--	0,591	0,034	0,391	--	--

Tyrimo statistika	Placebas	Lurazidono dozė (b)				Veiklus palyginamasis preparatas (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Tyrimas D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Atskaitos taško vidurkis (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97.9 (11.3)	--	96,3 (12,2)
LS vidurkio pokytis (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Gydymo skirtumas lyginant su placebu						
Įvertis (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-reikšmė	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Tyrimas D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Atskaitos taško vidurkis (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS vidurkio pokytis (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Gydymo skirtumas lyginant su placebu						
Įvertis (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-reikšmė	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olanzapinas 15 mg tyrime D1050231, pailginto atpalaidavimo (XR) kvetiapinas 600 mg tyrime D1050233.
N yra asmenų skaičius modelio įverčiui.
(b) Lurazidono ir placebo efektyvumo skirtumo p-reikšmės buvo pakoreguotos daugybiniams palyginimams. Olanzapino bei kvetiapino XR ir placebo efektyvumo skirtumo p-reikšmės nebuvo pakoreguotos.

Trumpalaikių tyrimų metu nuoseklios dozės ir atsako koreliacijos nepastebėta.

Ilgalaikis palaikomasis lurazidono (nuo 37 iki 148 mg lurazidono kartą per par) efektyvumas buvo nustatytas 12 mėnesių trukmės neprastesnio poveikio (*non-inferiority*) tyrimo metu, lyginant su pailginto atpalaidavimo kvetiapinu (nuo 200 mg iki 800 mg kartą per parą). Įvertinus laikotarpį, per kurį pasireiškia šizofrenijos recidyvas, lurazidono efektyvumas buvo ne prastesnis nei pailginto atpalaidavimo kvetiapino. Vartojant lurazidoną nuo atskaitos taško iki 12 mėnesio nežymiai padidėjo kūno svoris ir kūno masės indeksas (vidurkis (SD): atitinkamai 0,73 (3,36) kg ir 0,28 (1,17) kg/m^2) palyginus su pailginto atpalaidavimo kvetiapinu (atitinkamai 1,23 (4,56) kg ir 0,45 (1,63) kg/m^2). Apibendrinus, lurazidonas pasižymėjo nereikšmingu poveikiu kūno svoriui ir kitiems metaboliniams rodikliams, įskaitant bendrojo cholesterolio, trigliceridų ir gliukozės koncentraciją.

Ilgalaikio saugumo tyrimo metu pacientai, kurių klinikinė būklė buvo stabili, buvo gydomi arba 37–111 mg lurazidono doze, arba 2–6 mg risperidono doze. Šio tyrimo metu atkryčio dažnis 12 mėnesių laikotarpiu buvo 20 % lurazidono ir 16 % risperidono vartojusiųjų grupėse. Skirtumas artėjo prie kliniškai reikšmingo, bet toks netapo.

Ilgalaikio tyrimo, skirto įvertinti, ar sukeliamas poveikis išlieka, metu lurazidonas buvo veiksmingesnis negu placebas simptomų kontrolės bei šizofrenijos recidyvo vėlesnės pradžios atžvilgiu. Pacientai, kuriems buvo gydomas ūmus epizodas ir būklė išliko stabili mažiausiai 12 savaičių po gydymo lurazidonu, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti pagal dvigubai koduotą metodą į lurazidoną vartojančių pacientų grupę ir į placebo grupę, kol jiems recidyvavo šizofrenijos simptomai. Atliekant pagrindinę analizę, laikas iki atkryčio pacientams, kurie iš tyrimo pasitraukė nepasireiškus atkryčiui, vertintas iki pasitraukimo datos; lurazidoną vartojantiems pacientams iki recidyvo pasireiškimo pradžios praėjo žymiai daugiau laiko lyginant su pacientais, kurie vartojo placebą (p=0,039). Atkryčio tikimybės Kaplan-Meier įvertis 28 savaitę buvo 42,2% lurazidono ir 51,2% placebo vartojusiųjų grupėje. Vartojimo nutraukimo dėl bet kokios priežasties tikimybė 28 savaitę buvo 58,2% lurazidono ir 69,9% placebo vartojusiųjų grupėje (p=0,072).

Vaikų populiacija

Šizofrenija

Latuda veiksmingumas nustatytas 6 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame paauglių (13–17 metų amžiaus) tyrime, kurie atitiko šizofrenijos DSM-IV-TR

(N = 326). Pacientams atsitiktine tvarka skirta viena iš dviejų fiksuotų Latuda dozių (37 mg arba 74 mg per parą) arba placebas.

Pagrindinis psichikos sutrikimų požymių ir simptomų vertinimo instrumentas buvo PANSS. Pagrindinis antrasis instrumentas buvo CGI-S.
kriterijus
Abiejų dozių grupėse Latuda poveikis buvo pranašesnis nei placebo PANSS ir CGI-S balų mažėjimui 6-ą savaitę. Vidutiniškai, 74 mg dozė per parą papildomos naudos lyginant su 37 mg doze per parą nedavė.

Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai (PANSS bendrasis balas) – pokytis nuo pradinio rodmens iki 6 savaitės – paauglių šizofrenijos tyrimo D1050301 MMRM („Mixed Model for Repetetive Measures“): „Intent-to-Treat“ analizės rinkinys

Tyrimo statistika	Placebas	Lurazidono dozė (a)	
		37 mg	74 mg
Tyrimas D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Atskaitos taško vidurkis (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS vidurkio pokytis (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Gydymo skirtumas lyginant su placebu			
Įvertis (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p reikšmė	--	0,0006	0,0008

N yra tiriamųjų asmenų skaičius modelyje.
(a) Lurazidono ir placebo efektyvumo skirtumo p-reikšmės buvo pakoreguotos daugybiniams palyginimams.

CGI-S balų pagerėjimas 6-ą savaitę reikšmingai skyrėsi nuo placebo tiek gydymo grupėje, kai pacientai vartojo po 74 mg lurazidono per parą (-0,42 ± 0,130, pakoreguota p reikšmė = 0,0015), tiek gydymo grupėje, kai pacientai vartojo po 37 mg lurazidono per parą (-0,47 ± 0,130, pakoreguota p reikšmė = 0,0008).

104-ių savaičių trukmės tęstinis tyrimas (tyrimas D1050302) buvo skirtas lanksčiai dozuojamo lurazidono (18,5, 37, 55,5 arba 74 mg per parą) ilgalaikiam saugumui, toleravimui ir veiksmingumui įvertinti vaikams, kuriems buvo užbaigtas 6 savaičių trukmės gydymo laikotarpis trijuose ankstesniuose įvairių indikacijų tyrimuose. Toliau pateikiami tik 271 šizofrenija sergančio tiriamojo asmens, kuris dalyvavo tyrime D1050301, rezultatai. Iš jų 186 tiriamieji (68,6 %) dalyvavo tyrime 52 savaites, o 156 tiriamieji (57,6 %) dalyvavo tyrime 104 savaites vartodami lanksčią (18,5–74 mg per parą) lurazidono dozę.

Tiriamiesiems asmenims, kurie tęsė gydymą po tyrimo D1050301, vidutinis (95 % PI) PANSS balų sumos pokytis nuo dvigubai aklo tyrimo atskaitos taško buvo -26,5 (-28,5, -24,5) 28-tą savaitę LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) 52-ą savaitę LOCF ir -29,5 (-31,8, -27,3) 104-ą savaitę LOCF / atvirojo tyrimo pabaigos vertinamosios baigties vertinimo metu, o vidutinis pokytis (95 % PI) nuo atvirojo tyrimo atskaitos taško buvo -9,2 (-11,1, -7,2) 28-tą savaitę LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) 52-ą savaitę LOCF ir -12,2 (-14,5, -9,8) 104-ą savaitę LOCF / atvirojo tyrimo pabaigos vertinamosios baigties vertinimo metu.

Bipolinė depresija

Trumpalaikis lurazidono veiksmingumas buvo tirtas 6 savaičių trukmės daugiacentriame randomizuotame dvigubai koduotame placebu kontroliuojamame tyrime su vaikais ir paaugliais (10–17 metų) pacientais, kurie atitiko Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos žinyno 5-ojo leidimo (angl. „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition“) (DSM-V) didžiosios depresijos epizodo, susijusio su I tipo bipoliniu sutrikimu, esant staigiam cikliškumui arba jo nesant, ir

be psichozės požymių, kriterijus (N = 350). Pacientai buvo randomizuoti lanksčiai vartoti 18–74 mg lurazidono arba placebo dozę kartą per parą.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo apibrėžta kaip Vaikų depresijos vertinimo skalės su pataisomis (angl. „Children's Depression Rating Scale, Revised“, CDRS-R) bendrojo įverčio vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 6 savaitės. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo Bendrojo klinikinio įspūdžio – bipolinės versijos, ligos sunkumo (angl. „Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness“, CGI-BP-S) skalės depresijos įvertis. Pagal šias bendrosios tirtos populiacijos vertinamąsias baigtis, pradedant nuo 2 savaitės, buvo užfiksuotas statistiškai reikšmingas lurazidono pranašumas prieš placebą, kuris išliko kiekvieno tyrimo vizito metu iki tyrimo pabaigos. Tačiau pagrindinės ir svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigties jaunesni pacientai (iki 15 metų amžiaus) nepasiekė. Pagal placebą pakoreguotas CDRS-R bendrojo įverčio LS vidutinis pokytis (95 % PI) nuo pradinio įvertinimo iki 6 savaitės taikant Paskutinio atvejo duomenų panaudojimo (LOCF) metodą lurazidono grupėje buvo –1,8 (–5,6, 2,0) 10–14 metų pacientams ir –8,6 (–12,4, –4,8) 15–17 metų pacientams (5 lentelė).

Šiame trumpalaikiame tyrime dalyvavusių vaikų populiacijoje lurazidono saugumo savybių pobūdis iš esmės atitiko stebėtąjį pobūdį gydant suaugusiuosius su patvirtinta indikacija, tačiau stebėtas dažniausiai pasitaikiusių nepageidaujamų reakcijų dažnumo skirtumas vaikams, palyginus su suaugusiaisiais: pykinimas (labai dažnas), viduriavimas (dažnas) ir sumažėjęs apetitas (dažnas); suaugusiesiems jis atitinkamai buvo dažnas, nežinomas ir nedažnas.

5 lentelė. Bipolinės depresijos vaikų tyrimas. Vaikų depresijos vertinimo skalės su pataisomis (CDRS-R) bendrasis įvertis ir Bendrojo klinikinio įspūdžio – bipolinės versijos, ligos sunkumo (CGI-BP-S) skalės depresijos įvertis (depresija). Pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 6 savaitės. Pagal mišraus kartotinių vertinimų modelio (MMRM) metodą tyrime D1050326. Numatytų gydyti pacientų populiacijos analizės rinkinys

Rodmenys	Tyrimo statistika	Placebas	Lurazidono dozė – 18,5–74 mg (a) (b)
Pagrindinė vertinamoji baigtis: CDRS-R bendrasis įvertis		N = 170	N = 173
	Pradinio įvertinimo vidurkis (SN)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	LS vidutinis pokytis (SE)	–15,3 (1,08)	–21,0 (1,06)
	Gydymo skirtumas plg. su placebu		
	Apytikslė vertė (SE; 95 % PI)	--	–5,7 (1,39; nuo –8,4 iki –3,0)
	p vertė	--	< 0,0001
Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis: CGI-BP-S skalės depresijos įvertis		N = 170	N = 173
	Pradinio įvertinimo vidurkis (SN)	4,5	4,6
	LS vidutinis pokytis (SE)	–1,05 (0,087)	–1,49 (0,085)
	Gydymo skirtumas plg. su placebu		
	Apytikslė vertė (SE; 95 % PI)	--	–0,44 (0,112; nuo –0,66 iki –0,22)
	p vertė	--	< 0,0001

N yra tiriamųjų skaičius.
(a) Lurazidono plg. su placebu p vertės buvo pakoreguotos pagal keletą palyginimų.
(b) 18,5 mg, 37 mg, 55,5 mg, 74 mg lurazidono dozės atitinka 20 mg, 40 mg, 60 mg ir 80 mg lurazidono hidrochlorido kiekius.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija
Lurazidono didžiausia koncentracija kraujo serume pasiekiama per apytiksliai 1–3 valandas.

Maisto poveikio tyrimų metu nustatyta, kad lyginant vaistinio preparato vartojimą valgio metu ir nevalgius, lurazidono C_{max} ir AUC buvo didesnė atitinkamai apytiksliai 2–3 ir 1,5–2 kartus.

Pasiskirstymas
Išgėrus 37 mg lurazidono, vidutinis apytikslis menamas pasiskirstymo tūris yra 6000 l. Didelė lurazidono dalis (~99 %) jungiasi prie serumo baltymų.

Biotransformacija
Lurazidoną daugiausia metabolizuoja CYP3A4. Pagrindiniai biotransformacijos būdai yra oksidacinis N-dealkilinimas, norbornano žiedo hidroksilinimas ir S-oksidacija.

Lurazidonas metabolizuojamas į 2 aktyvius metabolitus (ID-14283 ir ID-14326) ir 2 neaktyvius metabolitus (ID-20219 ir ID-20220). Lurazidonas ir jo metabolitai ID-14283, ID-14326, ID-20219 ir ID-20220 atitinka atitinkamai apytiksliai 11,4, 4,1, 0,4, 24 ir 11 % radioaktyvumo serume.

CYP3A4 yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis aktyvaus metabolito ID-14283 metabolizme. Tiek lurazidonas, tiek ir jo aktyvus metabolitas ID-14283 turi įtakos farmakodinaminiam poveikiui į dopaminerginius ir seratonerginius receptorius.

Remiantis *in vitro* tyrimais, lurazidonas nėra fermentų CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP2E1 substratas.

In vitro lurazidonas citochromo P450 fermentų (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4 tiesiogiai neslopino arba slopino silpnai (tiesiogiai ar priklausomai nuo laiko) (IC50 rodiklis >5,9 mikromolio). Remiantis šiais duomenimis, nėra tikėtina, kad lurazidonas sukels poveikį vaistinių preparatų, kurie yra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 substratai, farmakokinetikai. Kaip lurazidoną vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kurių terapinis indeksas siauras, žr. 4.5 skyrių.

Lurazidonas *in vitro* yra pernešėjų P-gp ir BCRP substratas. Lurazidono aktyviai netransportuoja OATP1B1 ir OATP1B3.

Lurazidonas yra P-gp, BCRP ir OCT1 inhibitorius *in vitro* (žr. 4.5 skyrių). Remiantis *in vitro* duomenimis, lurazidonas neturėtų pasižymėti kliniškai reikšmingu slopinančiu poveikiu transporteriams OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K arba BSEP.

Eliminacija
Išgėrus lurazidono, pusinės eliminacijos laikas yra 20–40 valandų. Išgėrus radioaktyviomis medžiagomis žymėto vaistinio preparato, apytiksliai 67 % dozės išsiskiria su išmatomis ir 19 % – su šlapimu. Šlapime daugiausia buvo įvairių metabolitų, tik nedidelis kiekis pirminio junginio inkstuose buvo išskiriamas į šlapimą.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Suminei lurazidono paros dozei esant nuo 18,5 mg iki 148 mg, lurazidono farmakokinetika yra proporcinga dozei. Pusiausvyrinė lurazidono koncentracija pasiekiama per 7 dienas nuo vartojimo pradžios.

Farmakokinetinės savybės specifinėse pacientų grupėse

Senyvi pacientai
Duomenų, tiriant ⩾ 65 metų sveikus asmenis, kiekis yra ribotas. Remiantis turimais duomenimis, buvo gauta panaši ekspozicija kaip ir < 65 metų asmenims. Tačiau vyresniems asmenims galima tikėtis ekspozicijos padidėjimo, jei jų inkstų ar kepenų funkcija yra sutrikusi.

Sutrikusi kepenų funkcija
Esant Child-Pugh A, B ir C klasės kepenų funkcijos sutrikimui ir nesergant kitomis ligomis, lurazidono koncentracija serume padidėja ekspozicijai padidėjant atitinkamai 1,5, 1,7 ir 3 kartus.

Sutrikusi inkstų funkcija
Esant lengvam, vidutinio sunkumo ir sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui ir nesergant kitomis ligomis, lurazidono koncentracija serume padidėja ekspozicijai padidėjant atitinkamai 1,5, 1,9 ir 2,0 kartus. GSIL (KK <15 ml/min.) sergantys asmenys nebuvo tirti.

Lytis
Atliekant šizofrenija sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizę, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo lurazidono farmakokinetikos skirtumo tarp lyčių.

Rasė
Atliekant šizofrenija sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizę, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo lurazidono farmakokinetikos skirtumo. Nustatyta, kad lyginant su baltaisiais, azijiečiams buvo 1,5 karto didesnė lurazidono ekspozicija.

Rūkymas
Remiantis *in vitro* tyrimų su žmogaus kepenų fermentais duomenimis, lurazidonas nėra CYP1A2 substratas, todėl rūkymas neturėtų daryti įtakos lurazidono farmakokinetikai.

Vaikų populiacija
Lurazidono farmakokinetikos pediatrinių pacientų organizmuose tyrime dalyvavo 47 vaikai (6–12 metų amžiaus) ir 234 paaugliai (13–17 metų amžiaus). Iki 42 dienų buvo skiriama 20 mg, 40 mg, 80 mg arba 120 mg (6–17 metų pacientams) arba 160 mg (tik 10-17 metų pacientams) lurazidono paros dozė (lurazidono hidrochlorido pavidalu). Aiškios koreliacijos tarp nustatytos ekspozicijos serume ir amžiaus ar kūno svorio nebuvo. Apskritai, lurazidono farmakokinetikos rodikliai 6–17 metų pediatrinių pacientų organizmuose buvo panašūs į atitinkamus rodiklius suaugusiųjų organizmuose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių lurazidono dozių toksiškumo tyrimo pagrindiniai radiniai buvo centrinio poveikio sukelti endokrininiai pokyčiai žiurkėms, šunims ir beždžionėms dėl prolaktino kiekio serume padidėjimo. Ilgalaikių kartotinių dozių tyrimų metu moteriškos lyties žiurkėms nustatyti dideli prolaktino kiekiai serume buvo susiję su poveikiu kaulams, antinksčiams ir reprodukcinės sistemos audiniams. Ilgalaikių kartotinių dozių tyrimų su šunimis metu dideli prolaktino kiekiai serume buvo susiję su poveikiu vyriškos ir moteriškos lyties reprodukcinės sistemos audiniams.

Tiriant žiurkes, lurazidonas neturėjo poveikio vyriškos ir moteriškos lyties individų reprodukcijai vartojant atitinkamai 150 ir 0,1 mg/kg per parą lurazidono hidrochlorido peroralines dozes, ir ankstyvajam embriono vystymuisi, vartojant 15 mg/kg per parą lurazidono hidrochlorido peroralines dozes.

Vaisingumo tyrimų su moteriškos lyties žiurkėmis duomenimis, skiriant ⩾ 1,5 mg/kg per parą lurazidono hidrochlorido dozes, buvo nustatytas pailgėjęs rujos ciklas ir uždelsta kopuliacija, o kopuliacijos ir vaisingumo indeksai bei geltonkūnių, implantacijų ir gyvų vaisių skaičius sumažėjo skiriant 150 mg/kg per parą lurazidono hidrochlorido dozę. Šiuos poveikius sukėlė po gydymo lurazidonu atsiradusi hiperprolaktinemija, kuri paveikė žiurkių patelių rujos ciklą ir kopuliacinį elgesį bei geltonkūnio išlaikymą, dėl ko sumažėjo implantacijų ir gyvų vaisių skaičius. Šie su prolaktinu susiję poveikiai nėra laikomi reikšmingais žmonių reprodukcijai.

Viena 10 mg/kg lurazidono hidrochlorido dozė vaikingoms žiurkėms sukėlė ekspoziciją vaisiui. Atliekant dozių ribų nustatymo tyrimą su vaikingomis žiurkėmis, 150 mg/kg per parą lurazidono hidrochlorido dozė sukėlė vaisiaus augimo atsilikimą be teratogeniškumo požymių. Lurazidonas nebuvo teratogeniškas žiurkėms ar triušiams esant ekspozicijai, panašiai ar mažesnei nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui (148 mg lurazidono).

Tikslinio toksinio poveikio tyrimo su žiurkių jaunikliais duomenimis, nepastebėtas padidėjęs gyvūnų jauniklių jautrumas lurazidono sukeltam poveikiui kūno svoriui, maisto suvartojimui ir klinikiniams duomenims, tačiau pastebėtas panašus poveikis kaip ir suaugusioms žiurkėms (augimo ir vystymosi sulėtėjimas bei hiperprolaktinemija). Hiperaktyvumas po preparato vartojimo pastebėtas per parą skiriant ⩾3 mg/kg dozes, kuris yra būdingas ir kitiems D2 receptoriaus antagonistams. Anksčiau ⩾ 30 mg/kg dozę per parą vartojusių žiurkių jauniklių palikuoniams nustatytas nežymiai mažesnis gimimo svoris ir kūno svorio audimas postnataliniame laikotarpyje. Jokio nepageidaujamo poveikio nesukėlė 3 mg/kg per parą dozė (angl. NOAEL), o ją skiriant lurazidono ir daugelio metabolitų ekspozicija buvo mažesnė nei esant rekomenduojamai klinikinei dozei 13 metų ir vyresniems paaugliams.

Lurazidonas laktacijos laikotarpiu išsiskiria į žiurkių pieną.

Serijos tyrimų duomenimis, lurazidonas nėra genotoksiškas. Pieno liaukų ir (arba) hipofizės augliai buvo nustatyti atliekant kancerogeniškumo tyrimus su pelėmis ir žiurkėmis. Šie dariniai, labiausiai tikėtina, susidarė dėl padidėjusio prolaktino kiekio serume. Šie radiniai yra dažni graužikams, kuriems skiriama antipsichotinių vaistinių preparatų, pasižyminčių dopamino D2 receptorius blokuojančiu poveikiu, ir laikomi specifiškais graužikams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

<u>Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės</u>
<u>Tabletės šerdis</u>
Manitolis (E 421)
Pregelifikuotas krakmolas
Kroskarmeliozės natrio druska (E 468)
Hipromeliozė 2910 (E 464)
Magnio stearatas (E 470b)

<u>Tabletės plėvelė</u>
Hipromeliozė 2910 (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis 8 000
Karnaubo vaškas (E 903)

<u>Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės</u>
<u>Tabletės šerdis</u>
Manitolis (E 421)
Pregelifikuotas krakmolas

Kroskarmeliozės natrio druska (E 468)
Hipromeliozė 2910 (E 464)
Magnio stearatas (E 470b)

Tabletės plėvelė
Hipromeliozė 2910 (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis 8 000
Karnaubo vaškas (E 903)

Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės
Tabletės šerdis
Manitolis (E 421)
Pregelifikuotas krakmolas
Kroskarmeliozės natrio druska (E 468)
Hipromeliozė 2910 (E 464)
Magnio stearatas (E 470b)

Tabletės plėvelė
Hipromeliozė 2910 (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis 8 000
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Indigotinas (E 132)
Karnaubo vaškas (E 903)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dėžutėse yra 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 arba 98 x 1 tablečių, supakuotų į aliuminio/aliuminio perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/015-021

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. kovo 21 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. lapkričio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės
lurazidonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 18,6 mg lurazidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 x 1 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtos tabletės
90 x 1 plėvele dengtos tabletės
98 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/913/001 14 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/002 28 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/003 30 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/004 56 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/005 60 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/006 90 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/007 98 x 1 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Latuda 18,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Latuda 18,5 mg tabletės
lurazidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

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

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės
lurazidonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 37,2 mg lurazidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 x 1 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtos tabletės
90 x 1 plėvele dengtos tabletės
98 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/913/008 14 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/009 28 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/010 30 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/011 56 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/012 60 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/013 90 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/014 98 x 1 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Latuda 37 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Latuda 37 mg tabletės
lurazidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

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

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės
lurazidonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 74,5 mg lurazidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 x 1 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtos tabletės
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtos tabletės
90 x 1 plėvele dengtos tabletės
98 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/913/015 14 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/016 28 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/017 30 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/018 56 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/019 60 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/020 90 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/913/021 98 x 1 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Latuda 74 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Latuda 74 mg tabletės
lurazidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

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

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės
Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės
Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės
lurazidonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Latuda ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Latuda
3. Kaip vartoti Latuda
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Latuda
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Latuda ir kam jis vartojamas

Latuda sudėtyje yra veikliosios medžiagos lurazidono, ir jis priklauso antipsichotinių vaistų grupei. Jis vartojamas šizofrenijos simptomams gydyti suaugusiems (18 metų ir vyresniems) bei 13–17 metų amžiaus paaugliams. Lurazidonas veikia galvos smegenyse blokuodamas receptorius, prie kurių jungiasi dopaminas ir serotoninas. Dopaminas ir serotoninas yra neuromediatoriai (medžiagos, kurių dėka nervinės ląstelės sąveikauja tarpusavyje), nuo kurių priklauso ir šizofrenijos simptomai. Blokuodamas receptorius lurazidonas padeda sureguliuoti galvos smegenų aktyvumą ir taip sumažina šizofrenijos simptomus.

Šizofrenija yra sutrikimas, pasireiškiantis girdėjimu, matymu ar jutimu to, ko nėra, klaidingais įsitikinimais, neįprastu įtarumu, asmenybės uždarumu, padrika kalba ir elgesio bei emocijų skurdumu. Šia liga sergantys žmonės taip pat gali būti depresinės nuotaikos, nerimastingi, įsitempę ar jausti kaltę. Šis vaistas vartojamas siekiant palengvinti šizofrenijos simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Latuda

Latuda vartoti negalima:
- jeigu yra alergija lurazidonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)
- jeigu vartojate vaistus, kurie gali daryti įtaką lurazidono koncentracijai kraujyje, pvz.:
  - grybelių sukeliamoms ligoms gydyti skirtus vaistus, pvz., itrakonazolą, ketokonazolą (išskyrus šampūno formos), pozakonazolą arba vorikonazolą
  - infekciniams susirgimams gydyti skirtus vaistus, pvz., antibiotiką klaritromiciną arba telitromiciną
  - ŽIV infekcijai gydyti skirtus vaistus, pvz., kobicistatą, indinavirą, nelfinavirą, ritonavirą ir sakvinavirą
  - lėtiniam hepatitui gydyti skirtus vaistus, pvz., boceprevirą ir telaprevirą
  - depresijai gydyti skirtą vaistą nefazodoną
  - tuberkuliozei gydyti skirtą vaistą rifampiciną
  - vaistus nuo traukulių, pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną

- augalinį preparatą nuo depresijos paprastąją jonažolę (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Gali praeiti kelios dienos ar net savaitės, kol šis vaistas pradės visiškai veikti. Jei turite su šiuo vaistu susijusių klausimų, susisiekite su gydytoju.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Latuda ar vartojimo metu, ypač jei:
- turite minčių apie savižudybę arba taip elgiatės
- sergate Parkinsono liga ar demencija
- Jums kada nors buvo diagnozuota būklė, į kurios simptomus įeina aukšta kūno temperatūra ir raumenų sustingimas (taip pat žinomas kaip neuroleptinis piktybinis sindromas), arba jei esate patyrę rigidiškumą (sustingimą), tremorą (drebėjimą), buvo sunku atlikti judesius (ekstrapiramidiniai simptomai) ar buvo nenormalių liežuvio ar veido judesių (vėlyvoji diskinezija). Turite žinoti, kad šis vaistas gali sukelti šias būkles
- turite širdies ligą, Jums skiriamas širdies ligos gydymas, dėl kurio kraujospūdis gali būti linkęs sumažėti, ar Jūsų šeimos nariams yra buvę nereguliaraus širdies ritmo (įskaitant QT intervalo pailgėjimą) epizodų
- Jums yra buvę traukulių (priepuolių) ar epilepsija
- Jums arba kitam šeimos nariui yra buvę kraujo krešulių, nes vaistai nuo šizofrenijos susiję su kraujo krešulių formavimusi
- yra padidėjusios vyrų krūtys (ginekomastija), pieniškos išskyros iš spenelių (galaktorėja), mėnesinių nebuvimas (amenorėja) arba erekcijos sutrikimas
- sergate diabetu ar yra diabeto atsiradimo rizika
- Jūsų inkstų funkcija sutrikusi
- Jūsų kepenų funkcija sutrikusi
- Jūsų svoris padidėja
- Jūsų kraujospūdis sumažėja Jums atsistojus, dėl ko galite nualpti
- turite priklausomybę opiatams (gydomą buprenorfinu) arba jaučiate stiprų skausmą (gydomą opiatais) ar sergate depresija ar kita liga, gydoma antidepresantais. Šių vaistų vartojimas kartu su Latuda gali sukelti serotonino sindromą, galimai gyvybei grėsmingą būklę (žr. „Kiti vaistai ir Latuda“).

Jei Jums yra bet kuri iš šių būklių, pasikalbėkite su gydytoju, nes jis gali norėti koreguoti dozę ar atidžiai Jus stebėti arba nutraukti gydymą Latuda.

Vaikams ir paaugliams
Šio vaisto negalima skirti jaunesniems nei 13 metų amžiaus vaikams.

Kiti vaistai ir Latuda
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai yra ypač svarbu, jei vartojate:
- bet kokius vaistus, kurie taip pat veikia galvos smegenyse, nes jų poveikis gali būti žalingai papildantis Latuda poveikį smegenyse
- kraujospūdį mažinančius vaistus, nes šis vaistas taip pat gali jį mažinti
- Parkinsono ligai ir neramių kojų sindromui gydyti skirtus vaistus (pvz., levodopą), nes šis vaistas gali slopinti jų poveikį
- vaistus, kuriuose yra skalsės alkaloidų darinių (vartojamų migrenos gydymui), ir kitus vaistus, įskaitant terfenadiną ir astemizolą (vartojamus šienligei ir kitoms alerginėms būklėms gydyti), cisapridą (vartojamą virškinimo sutrikimams gydyti), pimozidą (vartojamą psichikos ligoms gydyti), chinidiną (vartojamą širdies veiklos sutrikimams gydyti), bepridilį (vartojamą krūtinės skausmui gydyti)
- vaistus, kurių sudėtyje yra buprenorfino (vartojamus gydyti nuo priklausomybės opiatams) ar opiatus (vartojamus kontroliuoti stiprų skausmą) arba antidepresantus, pavyzdžiui, moklobemidą, tranilciprominą, citalopramą, escitalopramą, fluoksetiną, fluvoksaminą, paroksetiną, sertraliną, duloksetiną, venlafaksiną, amitriptiliną, doksepiną ar trimipraminą. Šie vaistai gali sąveikauti su Latuda ir sukelti simptomų, pavyzdžiui, nevalingus ritmiškus raumenų

susitraukimus, įskaitant akių judesius kontroliuojančių raumenų, sujaudinimą, haliucinacijas, komą, perteklinį prakaitavimą, drebulį, sustiprėjusius refleksus, padidėjusį raumenų tonusą, didesnę kaip 38 °C kūno temperatūrą. Pasireiškus šiems simptomams kreipkitės į gydytoją.

Jei vartojate bet kuriuos iš šių vaistų, praneškite gydytojui, nes gydymo Latuda metu jam gali reikėti keisti to vaisto dozę.

Toliau pateikiami vaistai gali didinti lurazidono koncentraciją kraujyje:
- diltiazemas (vartojamas hipertenzijai gydyti)
- eritromicinas (vartojamas infekcijoms gydyti)
- flukonazolas (vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti)
- verapamilis (vartojamas hipertenzijai ar krūtinės skausmui gydyti).

Toliau pateikiami vaistai gali mažinti lurazidono koncentraciją kraujyje:
- amprenaviras, efavirenzas, etravirinas (vartojami ŽIV infekcijai gydyti)
- aprepitantas (vartojamas pykinimui ir vėmimui mažinti)
- armodafinilis, modafinilis (vartojami nemigai gydyti)
- bozentanas (vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti arba pirštų opoms gydyti)
- nafcilinas (vartojamas infekcijoms gydyti)
- prednizonas (vartojamas uždegiminei ligai gydyti)
- rufinamidas (vartojamas traukuliams gydyti).

Jei vartojate bet kuriuos iš šių vaistų, praneškite gydytojui, nes gali reikėti keisti Latuda dozę.

Latuda vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu
Vartojant šį vaistą, reikia vengti vartoti alkoholį. Alkoholis turi žalingai papildantį poveikį.
Vartodami šį vaistą, negerkite greipfrutų sulčių. Greipfrutų sultys gali daryti įtaką šio vaisto veikimui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Neturėtumėte vartoti šio vaisto nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tokį gydymą patvirtino gydytojas.

Jei gydytojas nusprendė, kad galima gydymo nėštumo laikotarpiu nauda pateisina galimą riziką dar negimusiam vaikui, gydytojas iš karto po gimimo turi atidžiai stebėti naujagimį. Tai turi būti daroma dėl to, kad naujagimiams, kurių motinos paskutiniajame nėštumo trimestre (paskutiniuosius tris mėnesius) vartojo lurazidoną, gali pasireikšti tokie simptomai:
- drebulys, raumenų sustingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, sujaudinimas, kvėpavimo ir mitybos problemos.

Jei jūsų kūdikiui pasireiškė bet kurie iš šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nėra žinoma, ar lurazidonas patenka į motinos pieną. Jei maitinate krūtimi ar planuojate tai daryti, pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Gydant šiuo vaistu, gali pasireikšti mieguistumas, svaigulys ir regos sutrikimai (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Kol neįsitikinote, kad šis vaistas Jūsų neveikia neigiamai, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nesinaudokite įrankiais ar mechanizmais.

Latuda sudėtyje yra natrio
Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Latuda

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozę paskirs Jūsų gydytojas. Ji gali priklausyti nuo to:
- koks bus Jūsų atsakas į dozę;
- ar vartojate kitų vaistų (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Latuda“);
- ar turite inkstų ar kepenų sutrikimų.

Suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)
Rekomenduojama pradinė dozė yra 37 mg kartą per parą.
Gydytojas gali didinti ar mažinti dozę nuo 18,5 mg iki 148 mg kartą per parą ribose. Didžiausia dozė neturi viršyti 148 mg kartą per parą.

13–17 metų amžiaus paaugliams
Rekomenduojama pradinė dozė yra 37 mg lurazidono kartą per parą.
Gydytojas dozę gali didinti arba mažinti 37–74 mg kartą per parą ribose. Didžiausia paros dozė negali viršyti 74 mg.

Latuda vartojimas
Nurykite tabletę (-es) nekramtydami ir užsigerdami vandeniu, kad nebūtų jaučiamas jų kartus skonis. Kad būtų lengviau atsiminti, vartokite dozę reguliariai kiekvieną dieną tuo pačiu dienos laiku. Šį vaistą reikia vartoti valgio metu arba iškart po valgio, nes taip organizmas geriau įsisavins vaistą ir vaistas geriau veiks.

Ką daryti pavartojus per didelę Latuda dozę?
Jei suvartojote per didelę vaisto dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jums gali pasireikšti mieguistumas, nuovargis, nenormalūs kūno judesiai, sunkumas stovėti ir eiti, svaigulys dėl sumažėjusio kraujospūdžio bei nenormalus širdies ritmas.

Pamiršus pavartoti Latuda
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jei užmiršote išgerti vieną dozę, išgerkite kitą dozę kitą dieną po praleistos dozės. Jei užmiršote išgerti dvi ar daugiau dozių, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Latuda
Jei nustosite vartoti šį vaistą, jo poveikis išnyks. Nenutraukite gydymo šiuo vaistu tol, kol to nenurodys gydytojas, priešingu atveju gali vėl atsirasti ligos simptomų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kuriuos iš šių simptomų:
- kyla sunki alerginė reakcija, pasireiškianti karščiavimu, burnos, veido, lūpų ar liežuvio patinimu, dusuliu, niežuliu, odos bėrimu ir kartais kraujospūdžio sumažėjimu (padidėjęs jautrumas). Su šiomis reakcijomis susiduriama dažnai (gali atsirasti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių);
- sunkus pūslinis bėrimas, pažeidžiantis odą, burną, akis ir lyties organus (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas). Šios reakcijos dažnis nežinomas;
- karščiavimas, prakaitavimas, raumenų sustingimas ir sąmonės priblėsimas. Tai gali būti būklės, vadinamos neuroleptiniu piktybiniu sindromu, simptomai. Šios reakcijos pasireiškia retai (gali atsirasti ne daugiau nei 1 iš 1 000 žmonių);

- kraujo krešuliai venose, ypač kojų (simptomai apima kojos tinimą, skausmą ir paraudimą), kurie gali kraujagyslėmis patekti į plaučius ir sukelti krūtinės skausmą bei kvėpavimo pasunkėjimą. Jei pastebėjote bet kuriuos iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Suaugusiesiems taip pat gali pasireikšti toks šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):
- nerimastingumo jausmas ir negalėjimas būti ramiam
- šleikštulys (pykinimas)
- nemiga.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių):
- parkinsonizmas – tai medicininė sąvoka, apibūdinanti daugelį simptomų, kurie apima padidėjusią seilių sekreciją ar seilių susikaupimą burnoje, seilėtekį, galūnių trūktelėjimus bandant jas lenkti, lėtus, sumažėjusius ar sutrikusius kūno judesius, veido išraiškos nebuvimą, raumenų įtempimą, kaklo sustingimą, mažus, velkamuosius, greitus žingsnius, krypuojančią eiseną ir normalių rankų judesių trūkumą einant, užsitęsusį mirksėjimą palietus kaktą (nenormalus refleksas)
- kalbėjimo sutrikimai, neįprasti raumenų judesiai; simptomų grupė, vadinama ekstrapiramidiniais simptomais (EPS), kurie paprastai pasireiškia neįprastais betiksliais nevalingais raumenų judesiais
- dažnas širdies plakimas
- padidėjęs kraujo spaudimas
- svaigulys
- raumenų spazmai ir sustingimas
- vėmimas (pykinimas)
- viduriavimas
- nugaros skausmas
- bėrimas ir niežulys
- virškinimo sutrikimai
- burnos sausumas ar per didelis seilių kiekis
- pilvo skausmas
- mieguistumas, nuovargis, sujaudinimas ir nerimas
- kūno svorio didėjimas
- kreatinfosfokinazės (raumenų fermento) kiekio kraujyje padidėjimas, nustatomas kraujo tyrimų metu
- kreatinino (inkstų funkcijos žymuo) kiekio padidėjimas, nustatomas kraujo tyrimų metu
- sumažėjęs apetitas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių):
- neaiški kalba
- košmariški sapnai
- sunkumas ryti
- skrandžio gleivinės sudirgimas
- staigus nerimo jausmas
- traukuliai (priepuoliai)
- krūtinės skausmas
- raumenų skausmai
- laikinas sąmonės netekimas
- sukimosi pojūtis
- nenormalūs širdies nerviniai impulsai
- retas širdies plakimas
- sąnarių skausmai
- sunkumas vaikščioti
- rigidiška laikysena

- padidėjęs prolaktino kiekis kraujyje, padidėjęs gliukozės (cukraus) kiekis kraujyje, padidėjęs kai kurių kepenų fermentų aktyvumas, nustatomi kraujo tyrimų metu
- kraujo spaudimo sumažėjimas atsistojus, dėl kurio galima nualpti
- paprastasis peršalimas
- paraudimas
- neryškus matymas
- prakaitavimas
- skausmas šlapinantis
- nekontroliuojami burnos, liežuvio ir galūnių judesiai (vėlyvoji diskinezija)
- mažas natrio kiekis kraujyje, galintis sukelti nuovargį ir sumišimą, raumenų trūkčiojimą, priepuolius ir komą (hiponatremija)
- energijos trūkumas (letargija)
- dujų skyrimasis (pilvo pūtimas)
- kaklo skausmas
- erekcijos sutrikimai
- skausmingos mėnesinės ar jų nebuvimas
- raudonųjų kraujo ląstelių (kurios perneša deguonį organizme) kiekio sumažėjimas.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1 000 žmonių):
- rabdomiolizė – raumenų skaidulų irimas, dėl kurio raumenų skaidulų turinys (mioglobinas) patenka į kraujotaką. Pasireiškia raumenų skausmu, vėmimu, sumišimu, nenormaliu širdies dažniu ar ritmu ir galimai tamsios spalvos šlapimu
- eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšies) kiekio padidėjimas
- tinimas po odos paviršiumi (angioneurozinė edema)
- tyčinis savęs žalojimas
- galvos smegenų kraujotakos sutrikimai
- inkstų nepakankamumas
- baltųjų kraujo ląstelių (kovojančių su infekcija) kiekio sumažėjimas
- krūtų skausmas, pieno išsiskyrimas iš krūtų
- staigi mirtis.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- tam tikro baltųjų kraujo ląstelių potipio (neutrofilų) kiekio sumažėjimas
- miego sutrikimas
- naujagimiams gali pasireikšti: sujaudinimas, padidėjęs ar sumažėjęs raumenų tonusas, tremoras, mieguistumas, kvėpavimo ar mitybos problemos
- neįprastas krūtų padidėjimas.

Tiriant senyvus pacientus su demencija, pranešta apie nežymų vaistus nuo šizofrenijos vartojančių pacientų mirčių skaičiaus padidėjimą lyginant su pacientais, nevartojančiais šių vaistų.

<u>Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti paaugliams</u>

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):
- nerimas ir nesugebėjimas išlikti ramiems
- galvos skausmas
- mieguistumas
- šleikštulys (pykinimas).

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių):
- sumažėjęs arba padidėjęs apetitas
- nenormalūs sapnai
- miego sutrikimai, įsitempimas, susijaudinimas, nerimas ir dirglumas
- fizinis silpnumas, nuovargis
- depresija

- psichozė: tai medicininis terminas, apibūdinantis įvairias psichikos ligas, dėl kurių sutrinka mąstymas ir suvokimas; psichoze sergantys žmonės nesiorientuoja realybėje
- šizofrenijos simptomai
- sunkumas sutelkiant dėmesį
- sukimosi pojūtis
- nenormalūs nevalingi judesiai (diskinezija)
- nenormalus raumenų tonusas, įskaitant kreivakaklystę ir nevalingus akių nukrypimus į viršų,
- parkinsonizmas: tai medicininis terminas, kuris apibūdina įvairius simptomus, įskaitant seilių išsiskyrimo pagausėjimą arba seilių tekėjimą, seilėtekį, trūkčiojimus lenkiant galūnes, lėtus, sumažėjusios amplitudės arba sutrikusius kūno judesius, mimikos veide nebuvimą, raumenų įsitempimą, kaklo sustingimą, raumenų sustingimą, mažus, krypuojančius, greitus žingsnius bei įprastų rankų judesių nebuvimą einant, dažną mirksėjimą barbenant į kaktą (nenormalus refleksas)
- dažnas širdies plakimas
- sunkumas tuštinantis (vidurių užkietėjimas)
- išsausėjusi burna arba seilių perteklius
- vėmimas
- prakaitavimas
- raumenų sustingimas
- erekcijos problemos
- kreatinfosfokinazės (fermento raumenyse) aktyvumo padidėjimas, nustatytas atlikus kraujo tyrimus
- kraujo prolaktino (hormono) kiekio padidėjimas, nustatytas atlikus kraujo tyrimus
- kūno svorio augimas arba kritimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių):
- padidėjęs jautrumas
- sloga, gerklės ir nosies infekcija
- skydliaukės veiklos susilpnėjimas, skydliaukės uždegimas
- agresyvus elgesys, impulsyvus elgesys
- apatija
- sumišimo būklė
- prislėgta nuotaika
- normalių protinių procesų išsiderinimas (disociacija)
- haliucinacijos (klausos arba vaizdinės)
- žmogžudiškos mintys
- miego sutrikimai
- padidėjęs arba sumažėjęs seksualinis potraukis
- energijos stoka
- psichinės būklės pokyčiai
- įkyrios mintys
- ūmaus ir iš pusiausvyros išvedančio nerimo pojūtis (panikos priepuoliai)
- nevalingi judesiai be tikslo (psichomotorinis hiperaktyvumas)
- kūno raumenų hiperaktyvumas (hiperkinezija), nesugebėjimas ilsėtis (nerimavimas)
- nekontroliuojamas noras judinti kojas (neramių kojų sindromas), nekontroliuojami burnos, liežuvio ir galūnių judesiai (vėlyvoji diskinezija)
- miego sutrikimas
- tyčinės savižudiškos mintys
- padrikos mintys
- svyravimas (sukimosi pojūtis)
- skonio pojūčių pasikeitimas
- atminties sutrikimai
- nenormalus odos pojūtis (parestezija)
- pojūtis, tarsi aplink galvą būtų užveržta juosta (įtampos tipo galvos skausmas), migrena

- sunkumas sufokusuoti akis, neryškus vaizdas
- padidėjęs klausos jautrumas
- palpitacijos, širdies ritmo pakitimai
- kraujo spaudimo sumažėjimas atsistojus, dėl kurio galima nualpti
- padidėjęs kraujo spaudimas
- pilvo skausmas arba sutrikimas
- seilių nebuvimas arba stoka
- viduriavimas
- nevirškinimas
- lūpų išsausėjimas
- dantų skausmas
- dalinis arba visiškas plaukų nebuvimas, nenormalus plaukų augimas
- bėrimas, dilgėlinė
- raumenų spazmai ir įsitempimas, raumenų skausmai
- sąnarių skausmai, rankų ir kojų skausmai, žandikaulio skausmas
- bilirubinas šlapime, baltymas šlapime, sutrikusios inkstų funkcijos žymuo
- skausmas arba sunkumas šlapinantis, dažnas šlapinimas, inkstų veiklos sutrikimas
- seksualinė disfunkcija
- ejakuliacijos sutrikimai
- nenormalus krūtų padidėjimas, krūtų skausmas, pieno sekrecija iš krūtų
- menstruacijų nebuvimas arba nereguliarios menstruacijos
- nekontroliuojamų garsų leidimas arba judesiai (Tureto sindromas)
- šaltkrėtis
- problemos vaikštant
- negalavimas
- krūtinės skausmas
- karščiavimas
- tyčinis perdozavimas
- poveikis skydliaukės funkcijai, kuris nustatomas atlikus kraujo tyrimus
- padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekį kraujyje, sumažėjęs didelio tankio lipoproteinų kiekis, sumažėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis, kuris nustatomas atlikus kraujo tyrimus
- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje (cukraus kiekis kraujyje), padidėjęs insulino kiekis kraujyje, padidėjęs kai kurių kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos žymuo), nustatomas atlikus kraujo tyrimus
- padidėjęs arba sumažėjęs testosterono kiekis kraujyje, padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje, nustatomas atlikus kraujo tyrimus
- elektrokardiogramos pokyčiai
- sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (kovojančių su infekcija) kiekis, nustatomas atlikus kraujo tyrimus.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Latuda

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Latuda sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lurazidonas.
  Kiekvienoje 18,5 mg tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 18,6 mg lurazidono.
  Kiekvienoje 37 mg tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 37,2 mg lurazidono.
  Kiekvienoje 74 mg tabletėje yra lurazidono hidrochlorido, atitinkančio 74,5 mg lurazidono.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, pregelifikuotas krakmolas, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė 2910, magnio stearatas (E 470b), titano dioksidas (E171), makrogolis, geltonasis geležies oksidas (E172) (tik 74 mg tabletėse), indigotinas (E132) (tik 74 mg tabletėse) ir karnaubo vaškas (E903).

Latuda išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Latuda 18,5 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos spalvos plėvele dengtos apvalios tabletės su įspaustu užrašu „LA“
- Latuda 37 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos spalvos plėvele dengtos apvalios tabletės su įspaustu užrašu „LB“
- Latuda 74 mg plėvele dengtos tabletės yra blyškiai žalios spalvos plėvele dengtos ovalios tabletės su įspaustu užrašu „LD“.

Latuda plėvele dengtų tablečių dėžutėse yra 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 arba 98 x 1 tablečių, supakuotų į aliuminio/aliuminio perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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. mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com	**Netherlands/ Nederland** CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Estonia/ Eesti CNX Therapeutics Netherlands B.V. mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com	**Norway/ Norge** CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Greece/ Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ABEE 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 ABEE 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.