

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Latuda 18,5 mg apvalkotās tabletes

Latuda 37 mg apvalkotās tabletes

Latuda 74 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Latuda 18,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur lurazidona hidrohlorīdu, kas atbilst 18,6 mg lurazidona (Lurasidone).

Latuda 37 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur lurazidona hidrohlorīdu, kas atbilst 37,2 mg lurazidona (Lurasidone).

Latuda 74 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur lurazidona hidrohlorīdu, kas atbilst 74,5 mg lurazidona (Lurasidone).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Latuda 18,5 mg apvalkotās tabletes

Baltas līdz pelēkbaltas, 6 mm apvalkotas apaļas tabletes ar iespiestu 'LA'

Latuda 37 mg apvalkotās tabletes

Baltas līdz pelēkbaltas, 8 mm apvalkotas apaļas tabletes ar iespiestu 'LB'

Latuda 74 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zaļas, 12 mm x 7 mm apvalkotas ovālas tabletes ar iespiestu 'LD'

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Latuda ir paredzēts lietošanai šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 13 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušo populācija

Ieteicamā sākotnējā deva ir 37 mg lurazidona vienu reizi dienā. Sākotnējā devas titrācija nav nepieciešama. Tas ir efektīvs devu robežās no 37 līdz 148 mg vienu reizi dienā. Devas palielināšana ir jāpamato ar ārsta slēdzienu un novēroto klīnisko atbildes reakciju. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 148 mg.

Pacientu, kam nozīmētās devas ir lielākas par 111 mg dienā un terapijas pārtraukums ir ilgāks par trim dienām, terapija jāatsāk ar vienu reizi dienā lietojamu 111 mg lielu devu, to pakāpeniski palielinot līdz optimālajai. Ja tiek lietotas jebkura cita lieluma devas, ārstēšanu var atsākt ar iepriekšējo devu, un pakāpeniska tās palielināšana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Ieteicamā sākuma deva ir 37 mg lurazidona vienu reizi dienā. Sākotnējā devas titrēšana nav nepieciešama. Tas ir efektīvs devu diapazonā no 37 līdz 74 mg vienu reizi dienā. Devas palielināšanas pamatā ir jābūt ārsta atzinumam un novērotajai klīniskajai reakcijai. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 74 mg. Bērniem lurazidona nozīmēšanu jāveic bērnu psihiatram.

Devas pielāgošana mijiedarbību dēļ

Ir ieteicama 18,5 mg sākotnējā deva un lurazidona maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 74 mg vienu reizi dienā, lietojot kopā ar mēreniem CYP3A4 inhibitoriem. Lurazidona devas pielāgošana var būt nepieciešama, lietojot kopā ar viegliem un mēreniem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Informāciju par spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktā.

Antipsihotisko zāļu nomaiņa

Antipsihotiskiem līdzekļiem ir atšķirīgas farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, tāpēc gadījumos, kad nepieciešama klīniski pamatota pāreja no viena antipsihotiskā līdzekļa uz citu, nepieciešama rūpīga ārsta uzraudzība.

Gados vecāki pacienti

Ieteicamās devas gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru darbību ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$) ir tādas pašas kā pieaugušajiem ar normālu nieru darbību. Tomēr gados vecākiem pacientiem bieži mēdz būt traucēta nieru darbība, tāpēc devas pielāgošana jāveic atbilstoši konkrētiem nieru darbības rādītājiem (skatīt zemāk "Nieru darbības traucējumi").

Dati par gados vecākiem cilvēkiem, kas ārstēti ar lielākām lurazidona devām, ir ierobežoti. Dati par gados vecākiem cilvēkiem, kas ārstēti ar 148 mg lielām lurazidona devām, nav pieejami. Ar palielinātām lurazidona devām ārstējot ≥ 65 gadus vecus pacientus, jāievēro piesardzība.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem lurazidona deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss (CrCl) ≥ 30 un $< 50 \text{ ml/min}$), smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCL} > 15$ un $< 30 \text{ ml/min}$) un nieru slimību beigu stadijā (NSBS) ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) ieteicamā sākotnējā deva ir 18,5 mg, un maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 74 mg vienu reizi dienā. Lurazidonu nedrīkst lietot pacientiem ar NSBS, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz potenciālo risku. Ja lietots NSBS gadījumā, ieteicama klīniskā novērošana.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem lurazidona devas pielāgošana nav nepieciešama. Devu pielāgošana ir ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Ieteicamā sākotnējā deva ir 18,5 mg. Maksimālajai dienas devai pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nevajadzētu pārsniegt 74 mg un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nevajadzētu pārsniegt 37 mg vienu reizi dienā.

Lietošanas veids

Latuda apvalkotās tabletes ir paredzētas iekšķīgai lietošanai, kas jālieto vienu reizi dienā kopā ar ēdienu.

Ja tās ir lietotas bez ēdiena, paredzams, ka lurazidona iedarbība būs ievērojami zemāka, nekā tad, ja zāles tiek lietotas kopā ar ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Latuda tabletes jānorij veselas, lai maskētu rūgto garšu. Latuda tabletes jālieto vienā un tajā pašā laikā katru dienu, lai veicinātu iedarbību.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, boceprevīru, klaritromicīnu,

kobicistatu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu) un spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotisko līdzekļu terapijas laikā pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties pēc dažām dienām vai dažām nedēļām. Šajā periodā pacienti rūpīgi jānovēro.

Pašnāvības tieksme

Suicidāla rīcība ir raksturīga garīgām saslimšanām, un dažos gadījumos ir ziņota agrīni pēc antipsihotisko līdzekļu lietošanas uzsākšanas vai nomaiņas. Ārstējot ar antipsihotiskiem līdzekļiem augsta riska pacientus, tie rūpīgi jāuzrauga.

Parkinsona slimība

Ja ordinētas pacientiem ar Parkinsona slimību, antipsihotiskās zāles var saasināt parkinsonisma pamatsimptomus. Ordinējot lurazidonu pacientiem ar Parkinsona slimību, ārstam jāizvērtē ieguvuma un riska attiecība.

Ekstrapiramidāli simptomi (EPS)

Zāles ar dopamīna receptoru antagonista īpašībām izraisa ekstrapiramidālas blakusparādības, ieskaitot rigiditāti, trīci, maskai līdzīgu seju, distonijas, siekalošanos, nošķukušu stāju un gaitas traucējumus. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju bija palielināti EPS pēc ārstēšanas ar lurazidonu, salīdzinot ar placebo.

Tardīvā diskinēzija

Zāles ar dopamīna receptoru antagonista īpašībām izraisa tardīvo diskinēziju, kam raksturīgas ritmiskas, neapzinātas kustības, galvenokārt mēles un/vai sejas apvidū. Parādoties tardīvās diskinēzijas pazīmēm, visu antipsihotisko līdzekļu, ieskaitot lurazidonu, lietošana jāpārtrauc.

Sirds un asinsvadu slimības / QT pagarināšanās

Tāpat kā citu antipsihotisko līdzekļu lietošanas gadījumā, jāievēro piesardzība, parakstot lurazidonu pacientiem ar zināmu sirds un asinsvadu slimību, QT intervāla pagarināšanos, hipokaliēmiju ģimenes anamnēzē, un lietojot kopā ar citām zālēm, kas var pagarināt QT intervālu.

Krampji

Pacientiem ar krampjiem anamnēzē vai citiem stāvokļiem, kas var potenciāli samazināt krampju sliekšni, lurazidons jālieto piesardzīgi.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (LNS)

Lurazidona lietošanas gadījumā ziņots par ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma rašanos, kas izpaužas ar hipertermiju, muskuļu rigiditāti, autonomo labilitāti, mainītu apziņas stāvokli un paaugstinātu kreatīnfosfokināzes līmeni serumā. Papildus var novērot tādas pazīmes kā mioglobīnūriju (rabdomiolīze) un akūtu nieru mazspēju. Šādā gadījumā ir jāpārtrauc lurazidona lietošana.

Gados vecāki pacienti ar demenci

Lurazidons nav pētīts gados vecākiem pacientiem ar demenci.

Kopējā mirstība

17 kontrolētu klīnisko pētījumu meta-analīzē konstatēja, ka gados vecākiem pacientiem ar demenci, kas lietoja citus atipiskus antipsihotiskus līdzekļus, tai skaitā risperidonu, aripiprazolu, olanzapīnu un kvetiapīnu, salīdzinot ar placebo, ir paaugstināts kopējās mirstības risks.

Cerebrovaskulāri traucējumi

Randomizētos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos demences pacientiem, kas lietoja atipiskus antipsihotiskos līdzekļus, kā risperidons, aripirazols un olanzapīns, konstatēja apmēram 3 reizes lielāku cerebrovaskulāro blakusparādību risku. Palielināta riska rašanās mehānisms nav noskaidrots. Palielinātu risku nevar izslēgt citiem antipsihotiskiem līdzekļiem vai citās pacientu grupās. Gados vecākiem pacientiem ar demenci, kuriem ir insulta risks, lurazidons jālieto piesardzīgi

Venoza trombembolija

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, tika ziņots par venozas trombembolijas (VTE) gadījumiem. Tā kā pacientiem, kurus ārstē ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži ir novērojami iegūti VTE riska faktori, vajadzētu identificēt visus VTE riska faktoros pirms un pēc ārstēšanas ar lurazidonu un jānodrošina atbilstoša profilakse.

Hiperprolaktinēmija

Lurazidons paaugstina prolaktīna līmeni antagonisma ar dopamīna D2 receptoriem dēļ. Pacienti jāinformē par paaugstināta prolaktīna līmeņa pazīmēm un simptomiem, piemēram, ginekomastiju, galaktoreju, amenoreju un erektilo disfunkciju. Pacientam jāiesaka vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja viņiem rodas jebkādas pazīmes un simptomi.

Svara pieaugums

Svara pieaugums ir novērots atipisku antipsihotisku līdzekļu lietošanas gadījumā. Ir ieteicama klīniska svara uzraudzība.

Hiperglikēmija

Klīniskos pētījumos ar lurazidonu ziņots par retām, ar glikozi saistītām blakusparādībām, piemēram, paaugstinātu glikozes līmeni asinīs. Cukura diabēta slimniekiem un pacientiem ar cukura diabēta riska faktoriem ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība.

Ortostatiska hipotensija/sinkope

Lurazidons var izraisīt ortostatisku hipotensiju, iespējams, tā $\alpha 1$ -adrenoreceptoru antagonisma dēļ. Jāapsver ortostatiskās hipotensijas pazīmju un simptomu novērošana pacientiem, kas var būt pakļauti hipotensijai.

Mijiedarbība ar greipfrūtu sulu

Lurazidona lietošanas laikā jāizvairās dzert greipfrūtu sulu (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Lietojot Latuda vienlaicīgi ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem, piemēram, buprenorfinu/opioīdiem, MAO inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) vai tricikliskiem antidepresantiem, var rasties serotonīna sindroms – potenciāli dzīvībai bīstams traucējums (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja klīniski nepieciešama vienlaicīga terapija ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem, pacientu

ieteicams rūpīgi uzraudzīt, īpaši terapijas uzsākšanas un devas palielināšanas laikā. Serotonīna sindroma simptomi var būt garīgā stāvokļa pārmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi. Ja rodas aizdomas par serotonīna sindromu, ņemot vērā simptomu smaguma pakāpi, jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, tas ir, būtībā “nesatur nātriju”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskās mijiedarbības

Tā kā lurazidonam ir primāra ietekme uz centrālo nervu sistēmu, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar citiem centrālas darbības līdzekļiem un alkoholu.

Ordinējot lurazidonu vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, piemēram, IA klases antiaritmiskiem līdzekļiem (kā hinidīns, disopiramīds), III klases antiaritmiskiem līdzekļiem (kā amiodarons, sotalols), dažiem antihistamīna līdzekļiem, dažiem citiem antipsihotiskiem līdzekļiem un dažiem pretmalārijas līdzekļiem (kā meflohīns), jāievēro piesardzība.

Vienlaicīgi ar citiem serotonīnērgiskiem līdzekļiem, piemēram, buprenorfinu/opioīdiem, MAO inhibitoriem, selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) vai tricikliskiem antidepresantiem, Latuda jālieto uzmanīgi, jo ir palielināts potenciāli dzīvībai bīstama traucējuma – serotonīna sindroma, risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiska mijiedarbība

Lurazidona lietošana kopā ar greipfrūta sulu nav tikusi novērtēta. Greipfrūta sula inhibē CYP3A4 un var palielināt lurazidona koncentrāciju serumā. Lurazidona terapijas laikā jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas.

Citu zāļu spēja ietekmēt lurazidonu

Gan lurazidons, gan tā aktīvais metabolīts ID-14283 pastiprina farmakodinamisko iedarbību uz dopamīnērgiskajiem un serotonīnērgiskajiem receptoriem. Lurazidonu un tā aktīvo metabolītu ID-14283 galvenokārt metabolizē CYP3A4.

CYP3A4 inhibitori

Lurazidons ir kontrindicēts, ja tiek lietoti spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, boceprevīrs, klaritromicīns, kobicistats, indinavīrs, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, nelfinavīrs, posakonazols, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, telitromicīns, vorikonazols) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lurazidona un spēcīgā CYP3A4 inhibitora ketokonazola vienlaicīga lietošana attiecīgi deviņas un sešas reizes palielināja lurazidona un tā aktīvā metabolīta ID-14283 iedarbības intensitāti.

Lurazidona un posakonazola (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) vienlaicīga lietošana aptuveni četras-piecas reizes pastiprināja lurazidona iedarbību. Divas-trīs nedēļas pēc tam, kad tika pārtraukta vienlaicīga lietošana ar posakonazolu, tika novērota paliekoša posakonazola ietekme attiecībā uz lurazidona iedarbību.

Lurazidona lietošana kopā ar zālēm, kas mēreni inhibē CYP3A4 (piemēram, diltiazemu, eritromicīnu, flukonazolu, verapamilu) var pastiprināt lurazidona iedarbību. Aprēķināts, ka vidēji spēcīgie CYP3A4 inhibitori divas līdz piecas reizes palielinās CYP3A4 substrātu iedarbības intensitāti.

Lurazidona un vidēji spēcīgā CYP3A4 inhibitora diltiazema (tā ilgstošās darbības formas) vienlaicīga lietošana attiecīgi 2,2 un 2,4 reizes palielināja lurazidona un ID-14283 iedarbības intensitāti (skatīt

4.2. apakšpunktu). Tūlītējas darbības diltiazema formas lietošana lurazidona iedarbības intensitāti var palielināt vēl vairāk.

CYP3A4 induktori

Lurazidona vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifampicīnu vai asinszāles jeb *Hypericum perforatum* preparātiem) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lurazidona lietošana vienlaicīgi ar spēcīgo CYP3A4 induktoru rifampicīnu sešas reizes samazināja lurazidona iedarbības intensitāti.

Paredzams, ka lurazidona lietošana vienlaicīgi ar vājiem (piemēram, armodafinilu, amprenavīru, aprepitantu, prednizonu, rufinamīdu) vai vidēji spēcīgiem (piemēram, bosentānu, efavirenu, etravirīnu, modafinilu, nafcilīnu) CYP3A4 induktoriem to vienlaicīgās lietošanas laikā un līdz divām nedēļām pēc lietošanas pārtraukšanas lurazidona iedarbības intensitāti samazinās mazāk nekā divas reizes.

Ja lurazidonu lieto vienlaicīgi ar vājiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, rūpīgi jākontrolē lurazidona efektivitāte, kā arī var būt jāpielāgo tā deva.

Transportsistēmas

In vitro lurazidons ir P-gp un BCRP substrāts, tomēr nav zināms, cik tas ir nozīmīgi *in vivo*.

Lurazidona lietošana vienlaicīgi ar P-gp un BCRP inhibitoriem var palielināt lurazidona iedarbības intensitāti.

Lurazidona spēja ietekmēt citas zāles

Lurazidona vienlaicīga lietošana ar midazolāmu, jutīgu CYP3A4 substrātu, izraisīja < 1,5-kārtīgu midazolāma iedarbības palielināšanos. Ieteicama novērošana vienlaicīgi lietojot lurazidonu un CYP3A4 substrātus, par kuriem zināms, ka tiem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, astemizols, terfenadīns, cisapīds, pimoīds, hinidīns, bepridils vai melnā rudzu grauda alkaloīdi [ergotamīns, dihidroergotamīns]).

Lietojoš lurazidonu kopā ar digoksīnu (P-gp substrātu), nepalielinājās digoksīna iedarbība un tikai nedaudz palielinājās C_{max} (1,3 –reizes) un tādējādi tiek pieņemts, ka lurazidons var tikt lietots kopā ar digoksīnu. *In vitro* lurazidons inhibē P-gp transportsistēmu, tādēļ nevar izslēgt klīniski nozīmīgu P-gp inhibīciju zarnu traktā. Ja vienlaicīgi tiek lietots P-gp substrāts dabigatrāna eteksilāts, var palielināties dabigatrāna koncentrācija plazmā.

In vitro lurazidons inhibē BCRP transportsistēmu, tādēļ nevar izslēgt klīniski nozīmīgu BCRP inhibīciju zarnu traktā. Ja vienlaicīgi tiek lietoti BCRP substrāti, var palielināties to koncentrācija plazmā.

Lurazidona lietošana kopā ar litiju norādīja, ka litijam bija klīniski neievērojama iedarbība uz lurazidona farmakokinētiku, tādēļ nav nepieciešams pielāgot lurazidona devu, ja to lieto kopā ar litiju. Lurazidons neietekmē litija koncentrāciju.

Klīnisks zāļu mijiedarbības pētījums, kurā pētīja lurazidona vienlaicīgas lietošanas efektu pacientiem, kas lietoja iekšķīgi lietojamus kontracepcijas līdzekļus, ieskaitot norgestimātu un etinilestradiolu, norādīja, ka lurazidonam nebija klīniski vai statistiski nozīmīgas ietekmes uz kontracepcijas vai dzimumhormonus saistošo globulīna (SHBG) līmeni. Tādējādi lurazidonu var lietot kopā ar iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lurazidona lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumi) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai novērtētu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām un pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Lurazidonu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušo pakļaušana antipsihotiskiem līdzekļiem (ieskaitot lurazidonu) trešā trimestra laikā rada blakusparādību risku, ieskaitot ekstrapiramidiālus/vai pārtraukšanas simptomus, kas pēc piedzimšanas var atšķirties pēc smaguma un ilguma. Ir bijuši ziņojumi par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratoro distresu vai barošanas traucējumiem. Tādēļ jaundzimušos rūpīgi jāuzrauga.

Barošana ar krūti

Lurazidons izdalījās žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai lurazidons vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Barošanu ar krūti sievietēm, kas lieto lurazidonu, vajadzētu apsvērt tikai tad, ja ārstēšanas potenciālais ieguvums attaisno potenciālo risku bērnam.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem ir uzrādījuši dažādu ietekmi uz fertilitāti, galvenokārt saistībā ar prolaktīna palielināšanos, kas netiek atzīti par nozīmīgiem attiecībā uz cilvēku reprodukciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lurazidonam ir maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst apkalpot bīstamus mehānismus, tostarp transportlīdzekļus un velosipēdus, kamēr nav pārliecības, ka lurazidons viņus neietekmē nevēlami (skatīt 4.8. apakšpunktu). Attiecībā uz ceļu satiksmes drošību pusaudži, kuri, iespējams, nav pietiekami veci, lai vadītu transportlīdzekli, tomēr drīkst braukt ar velosipēdu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lurazidona drošums ir ticis izvērtēts ar 18,5–148 mg devām klīniskos pētījumos pacientiem ar šizofrēniju, kas tika ārstēti līdz pat 52 nedēļām, un pēcreģistrācijas periodā. Visbiežāk ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām ($\geq 10\%$): akatīzija, slikta dūša un miegainība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (NBP), pamatojoties uz apkopotajiem datiem, ir uzrādītas atbilstoši orgānu sistēmām un vēlamajam terminam, ir uzskaitītas 1. tabulā. Klīnisko izmēģinājumu laikā ziņoto NBP gadījumi ir sakārtoti tabulā pēc biežuma kategorijām. Tiek pielietoti sekojošie termini un biežumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības (NBP), pamatojoties uz apkopotajiem datiem pieaugušajiem.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas			Nazofaringīts		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Biežums nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija	Eozinofīlija Leikopēnija	Neitropēnija** **
Imūnās sistēmas traucējumi		Hipersensitivitāte			
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Palielināta ķermeņa masa Samazināta ēstgriba	Paaugstināts glikozes līmenis asinīs Hiponatriēmija		
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Uzbudinājums Trauksme Nemiers	Nakts murgi Katalepsija Panikas lēkme	Suicidāla uzvedība	Miega traucējumi****
Nervu sistēmas traucējumi	Akatīzija	Miegainība* Parkinsonisms** Reibonis Distonija*** Diskinēzija	Letarģija Dizartrijs Tardīvā diskinēzija Sinkope Krampji	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS) Cerebrovaskulāri traucējumi	
Acu bojājumi			Neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Stenokardija Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde Bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	Hipotensija Ortostatiska hipotensija Karstuma viļņi Paaugstināts asinsspiediens		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Caureja Vemšana Dispepsija Siekalu dziedzeru hipersekrēcija Mutes sausums Sāpes vēdera augšdaļā Nepatīkama sajūta kuņģī	Vēdera pūšanās Disfāģija Gastrīts		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Biežums nav zināms
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta alanīnaminotransferāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze	Hiperhidroze	Angioedēma	Stīvensa-Džonsona sindroms
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes mugurā Skeleta muskuļu stīvums	Locītavu stīvums Mialģija Sāpes kaklā	Rabdomiolīze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā	Dizūrija	Nieru mazspēja	
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā					Zāļu pārtraukšanas sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Palielināts prolaktīna līmenis Erektīlā disfunkcija Amenoreja Dismenoreja	Sāpes krūšu dziedzeros Galaktoreja	Krūšu palielināšanās* ***
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums	Gaitas traucējumi	Pēkšņa nāve	
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs			

*Miegainība ietver blakusparādību terminus: pastiprināta miegainība, hipersomnolence, sedācija un miegainība

**Parkinsonisms ietver blakusparādību terminus: bradikinēzija, locītavu rigiditāte, siekalošanās, ekstrapiramidāli traucējumi, hipokinēzija, muskuļu stīvums, parkinsonisms, psihomotorā atpalicība un trīce

***Distonija ietver blakusparādību terminus: distonija, okulogīriskā krīze, oromandibulāra distonija, mēles spazmas, greizais kakls un trīsmis.

****NBP ievērotas 2. un 3. fāzes kontrolētos un nekontrolētos pētījumos; tomēr, šo parādīšanās gadījumu skaits ir pārāk zems, lai noteiktu biežumu.

2. tabula. Nevēlamas blakusparādības (NBP) pusaudžiem

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Reti	Reti	Biežums nav zināms
Infekcijas un infestācijas			Nazofaringīts Rinīts Augšējo elpceļu infekcija		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Neitropēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hiperprolaktinēmija (tostarp paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs)	Autoimūnais tiroidīts Hiperandrogenisms Hipotireoze		
Vielmaiņas un uztura traucējumi		Samazināta apetīte Palielināta ēstgriba	Hiperinsulinēmija		
Psihiskie traucējumi		Patoloģiski sapņi Uzbudinājums Trauksme Depresija Bezmiegs Psihotiski traucējumi Šizofrēnija Spriedze	Agresija Apātija Apjukuma stāvoklis Nomākts garastāvoklis Disociācija Halucinācijas (dzirdes) Halucinācijas (vizuālas) Slepkavības idejas Impulsīva uzvedība Sākotnējs bezmiegs Samazināts libido Palielināts libido Apātija Psihiskā stāvokļa izmaiņas Obsesīvas domas Panikas lēkme Psihomotorā hiperaktivitāte Nemierīgums Miega traucējumi Pašnāvības tieksme Termināls bezmiegs Patoloģiska domāšana		

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Reti	Reti	Biežums nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Akatīzija Galvassāpes Miegainība*	Uzmanības traucējumi Reibonis Diskinēzija Distonija*** Parkinsonisms**	Posturāls reibonis Disgeizija Hiperkinēzija Atmiņas traucējumi Migrēna Parestēzija Psihomotorā hiperaktivitāte Nemierīgo kāju sindroms Tardīvā diskinēzija Tensijas tipa galvassāpes		
Acu bojājumi			Pielāgošanās traucējumi Miglaina redze		
Acu un labirinta traucējumi			Hiperakūzija		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Sirdsklauves Supraventrikulāras ekstrasistoles		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Ortostatiska hipotensija Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības			Orofaringeālas sāpes Aizdusa		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Aizcietējums Sausa mute Siekalu hipersekrēcija Vemšana	Nepatīkamas sajūtas vēderā Sāpes vēderā augšdaļā Aptiālisms Caureja Dispepsija Sausas lūpas Zobu sāpes		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Hiperhidroze	Alopēcija Patoloģiska matu augšana Izsitumi Nātrene		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu rigiditāte	Artralģija Muskuļu saspringums Muskuloskeletālās sistēmas stīvums Mialģija Sāpes ekstremitātēs Sāpes žoklī		

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Reti	Reti	Biežums nav zināms
Nieru un urīnceļu darbības traucējumi			Bilirubinūrija Dizūrija Nakts urinēšanas traucējumi Poliūrija Proteīnūrija Nieru darbības traucējumi		
Reproduktīvās sistēmas un krūšu slimības		Erektīlā disfunkcija	Amenoreja Sāpes krūtīs Ejakulācijas traucējumi Galaktoreja Ginekomastija Neregulāras menstruācijas Oligomenoreja Seksuālā disfunkcija		
Iedzimti, ģimenes un ģenētiski traucējumi			Tureta (Tourette) slimība		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija Nespēks Uzbudināmība	Drebuļi Gaitas traucējumi Nespēks Nekardiālas sāpes krūškurvī Pireksija		
Izmeklējumi		Palielināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Palielināts C reaktīvās olbaltumvielas līmenis asinīs Ķermeņa masas samazināšanās Ķermeņa masas palielināšanās	Palielināts alanīna aminotransferāzes līmenis Pozitīvs antitiroīda antivielu izmeklējums Palielināts aspartāta aminotransferāzes līmenis Samazināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Palielināts sārmainās fosfokināzes līmenis asinīs Palielināts holesterīna līmenis asinīs Palielināts glikozes līmenis asinīs Palielināts insulīna līmenis asinīs Pazemināts testosterona līmenis asinīs Palielināts		

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Reti	Reti	Biežums nav zināms
			vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs Palielināts triglicerīdu līmenis asinīs Saīsināts PR intervāls elektrokardiogrammā Samazināts hemoglobīna līmenis Samazināts augsta blīvuma lipoproteīna līmenis Samazināts zema blīvuma lipoproteīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Tīša pārdozēšana		

* Miegainība iekļauj šādas pusaudžiem novērotas blakusparādības: hipersomniju, sedāciju un miegainību.

** Parkinsonisms iekļauj šādas pusaudžiem novērotas blakusparādības: zobrata rigiditāte, ekstrapiramidāli traucējumi, hipokinēzija, parkinsonisms un trīce.

*** Distonija iekļauj šādas pusaudžiem novērotas blakusparādības: distonija, okulogrāfiskā krīze un greizais kakls.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēcreģistrācijas posmā saņemti ziņojumi par klīniski nopietnām ādas un citām paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar lurazidona terapiju, tostarp atsevišķi ziņojumi par Stīvensa-Džonsona sindromu.

Ar zāļu klasi saistīti notikumi

Ekstrapiramidāli simptomi (EPS): īstermiņa placebo kontrolētos pētījumos ar EPS saistīto novēroto gadījumu skaits pieaugušajiem, izņemot akatīziju un nemieru, bija 13,5% ar lurazidonu ārstētiem subjektiem, vs. pret5,8% ar placebo ārstētiem subjektiem. Akatīzijas gadījumu skaits ar lurazidonu ārstētiem subjektiem bija 12,9% vs.3,0% ar placebo ārstētiem subjektiem. Īstermiņa placebo kontrolētā pētījumā ar pusaudžiem ziņoto ar EPS saistīto notikumu biežums, izņemot akatīziju, bija 5,1% - ar lurazidonu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar 1,8% ar placebo - ārstētajiem pacientiem. Akatīzijas biežums ar lurazidonu - ārstētajiem pacientiem bija 8,9%, salīdzinot ar 1,8% ar placebo - ārstētajiem pacientiem.

Distonija: distonijas simptomi, ilgstošas, patoloģiskas kontrakcijas muskuļu grupās, var rasties jutīgiem indivīdiem ārstēšanas dažu pirmo dienu laikā. Distoniskie simptomi ietver: kakla muskuļu spazmas, kas dažkārt progresē līdz spiediena sajūtai rīklē, rīšanas grūtības, elpošanas grūtības, un/vai mēles izgrūšanu. Lai gan šie simptomi var rasties pie mazām devām, tie rodas biežāk un smagākā pakāpē, ar augstāku potenci un lietojot lielākas pirmās paaudzes antipsihotisko zāļu devas. Paaugstināts akūtas distonijas risks ir novērots vīriešiem un jaunākām vecuma grupām.

Venoza trombembolija: venozas trombembolijas gadījumi, ietverot plaušu emboliju un venozu trombozi un dziļo vēnu trombozi ir tikuši ziņoti saistībā ar antipsihotisko zāļu lietošanu -Biežums nav zināms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālistiem tiek lūgts ziņot par iespējamām blakusparādībām, izmantojot šādu tīmekļa vietni: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas ārstēšana

Lurazidonam nav specifiska antidota, tādējādi būtu jāveic atbilstošie atbalsta pasākumi, un cieša medicīniska novērošana un kontrole jāturpina tik ilgi, līdz pacients atlabst.

Kardiovaskulārā uzraudzība jāsāk nekavējoties, ietverot nepārtrauktu elektrokardiogrāfisku kontroli, lai atklātu iespējamās aritmijas. Ja tiek veikta antiaritmijas terapija, dizopiramīds, prokaīnamīds, un hinidīns rada teorētiskus draudus QT-pagarināšanai, kad tiek lietots pacientiem ar akūtu lurazidona pārdozēšanu. Līdzīgi kā bretilija alfa bloķēšanas īpašība var papildināt lurazidona, radot problemātisku hipotensiju.

Hipotensiju un asinsrites kolapsu ārstē ar atbilstošiem līdzekļiem. Nelietojiet adrenalīnu, dopamīnu vai citus simpatomimētiķus ar bēta agonistu darbību, jo bēta receptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju lurazidona ierosinātā alfa blokādē. Smagu ekstrapiramidālu simptomu gadījumā jāievada antiholīnērgiski līdzekļi.

Jāapsver kuņģa skalošana (pēc intubācijas, ja pacients ir bezsamaņā) un aktivētās ogles un caurejas līdzekļu kopēja ievadīšana.

Apziņas aptumšošanās, krampju vai galvas un kakla distoniskās reakcijas iespēja pēc pārdozēšanas var radīt aspirācijas risku ar izraisītu vemšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi. ATĶ kods: N05AE05

Darbības mehānisms

Lurazidons ir selektīvs dopamīna un monoamīnoksidāzes ietekmes blokators. Lurazidons cieši saistās ar dopamīnērgiskiem receptoriem D2- un serotonīnērgiskiem receptoriem 5-HT_{2A} un 5-HT₇- ar augstu saistīšanās afinitāti attiecīgi 0,994, 0,47 un 0,495 nM. Tas arī bloķē α_2c adrenoreceptorus un α_2a adrenoreceptorus ar saistīšanās afinitāti attiecīgi 10,8 un 40,7 nM. Lurazidons arī uzrāda daļēju agonismu ar 5HT-1A receptoru ar saistīšanās afinitāti 6,38 nM. Lurazidons nesaistās ar histamīnērgiskajiem vai muskarīna receptoriem.

Mazāk aktīvā metabolīta lurazidona ID-14283 darbības mehānisms ir līdzīgs lurazidonam.

Lurazidona devas diapazonā no 9 līdz 74 mg, ko ordinēja veselīgiem brīvprātīgiem, izraisīja no devas atkarīgu samazinātu 11C-rakloprīda, kas ir D2/D3 receptoru ligands, saistīšanos *caudatum* un *putamen* apvidū; to atklāja pozitronu emisijas tomogrāfijā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Galvenajos klīniskās efektivitātes pētījumos lurazidonu lietoja pa 37–148 mg.

Klīniskā efektivitāte

Lurazidona efektivitāti šizofrēnijas ārstēšanā noteica daudzcentru, placebo kontrolētā, dubultaklā 6 nedēļas ilgā pētījumā, kurā tika iekļauti subjekti, kas atbilda Garīgo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmatas, ceturrtā izdevuma (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, DSM-IV) šizofrēnijas kritērijiem. Lurazidona devas, kas visos piecos pētījumos bija atšķirīgas, bija robežās no 37 līdz 148 mg lurazidona vienu reizi dienā. Īstermiņa pētījumos, primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija definēts kā izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 6. nedēļai Pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) kopējā punktu skaitā, kas ir validēta vairāku kritēriju sistēma, kas sastāv no pieciem faktoriem, lai novērtētu pozitīvos simptomus, negatīvos simptomus, nesakārtotas domas, nekontrolētu naidīgumu/uztraukumu un nemieru/depresiju. Lurazidons uzrādīja pārāku efektivitāti salīdzinājumā ar placebo 3. fāzes pētījumu laikā (skatīt 3. tabulu). Lurazidons uzrādīja ievērojamu atšķirību no placebo pat jau no 4. dienas. Turklāt lurazidons bija pārāks par placebo iepriekš izvirzītajos sekundārajos mērķa kritērijos Vispārēju klīnisko simptomu smaguma izvērtēšanas (*Clinical Global Impression – Severity*, CGI-S) skalā. Efektivitāte tika apstiprināta arī sekundārajā ārstēšanas atbildes reakcijas analīzē (definēta kā $\geq 30\%$ samazinājums no pamata rādītājiem pēc PANSS kopējā punktu skaita).

3. tabula.

Šizofrēnijas pētījumi pieaugušajiem: Šizofrēnijas pozitīvā un negatīvā sindroma skala (PANSS) Kopējais punktu skaits - izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 6. nedēļai- MMRM pētījumiem D1050229, D1050231, un D1050233: Ārstēšanai paredzēto analīžu kopums

Pētījuma statistika	Placebo	Lurazidona deva (b)				Aktīvā kontrole (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Pētījums D1050229	N= 124	N= 121	N= 118	N= 123	--	--
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās izmaiņas (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo						
Aprēķinātais (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-vērtība	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Pētījums D1050231	N= 114	N= 118	--	N= 118	--	N= 121
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās izmaiņas (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo						
Aprēķinātais (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-vērtība	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Pētījums D1050233	N= 120	--	N= 125	--	N= 121	N= 116
Sākotnējie rādītāji vidēji (SN)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās izmaiņas (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo						
Aprēķinātais (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-vērtība	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olanzapīns 15 mg Pētījumā D1050231, kvetiapīns ilgstošas iedarbības (XR) 600 mg Pētījumā D1050233.

N ir subjektu skaits pēc modeļa aprēķina.

(b) p-vērtības lurazidonam vs. placebo tika pielāgotas vairākiem salīdzinājumiem. P-vērtības olanzapīnam un kvetiapīnam XR vs. placebo netika pielāgotas.

Īslaicīgos pētījumos nenovēroja korelāciju starp devas lielumu un atbildes reakciju.

Lurazidona ilgtermiņa uzturošā efektivitāte (37 līdz 148 mg lurazidona vienu reizi dienā) tika demonstrēta 12 mēnešu līdzvērtības pētījumā ar ilgstošas iedarbības kvetiapīnu (200 līdz 800 mg vienu reizi dienā). Lurazidons bija līdzvērtīgs ilgstošas iedarbības kvetiapīnam šizofrēnijas laikā līdz recidīvam. Lurazidonam bija neliels palielinājums no sākotnējiem rādītājiem līdz 12. mēnesim ķermeņa svarā un ķermeņa masas indeksā (Vidēji (SN): attiecīgi 0,73 (3,36) kg un 0,28 (1,17) kg/m²,) salīdzinājumā ar ilgstošas iedarbības kvetiapīnu, (1,23 (4,56) kg un 0,45 (1,63) kg/m² attiecīgi). Kopumā, lurazidonam bija niecīga ietekme uz svaru un citiem vielmaiņas parametriem, ieskaitot kopējo holesterīna, triglicerīdu un glikozes līmeni.

Ilgstošā drošuma pētījumā klīniski stabili pacienti tika ārstēti ar 37-111 mg lurazidona vai 2–6 mg risperidona devām. Šī pētījuma 12 mēnešos recidīvu sastopamība lurazidona un risperidona grupā bija attiecīgi 20% un 16%. Atšķirība bija līdzīga, tomēr nerasniedza statistisku nozīmību.

Ilgstošā pētījumā, kas tika veidots, lai novērtētu iedarbības saglabāšanos, lurazidons efektīvāk nekā placebo nodrošināja simptomu kontroli un aizkavēja šizofrēnijas recidīvus. Pacienti, kuri ar lurazidonu bija ārstēti akūtajā fāzē un kuru stāvoklis ar tā palīdzību bija stabilizēts vismaz 12 nedēļu garumā, tika dubultmaskēti randomizēti, lai turpinātu lurazidona vai placebo lietošanu līdz šizofrēnijas simptomu recidīvam. Veicot laika līdz recidīvam primāro analīzi, kurā pacienti, kas izstājās no pētījuma bez recidīva tika cenzēti izstāšanās laikā, ar lurazidonu ārstētajiem pacientiem laiks līdz recidīvam bija ievērojami ilgāks nekā placebo saņēmušajiem pacientiem ($p = 0,039$). Ar Kaplana-Meijera metodi aprēķinātā recidīvu iespējamība līdz 28. nedēļai lurazidona un placebo grupā bija attiecīgi 42,2% un 51,2%. Līdz 28. nedēļai iespējamība, ka jebkura iemesla dēļ zāļu lietošana tiks pārtraukta, lurazidona un placebo grupā bija attiecīgi 58,2% un 69,9% ($p = 0,072$).

Pediatriskā populācija

Šizofrēnija

Latuda efektivitāte tika noteikta sešu nedēļu nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pusaudžiem (no 13 līdz 17 gadiem), kuri atbilda DSM-IV-TR šizofrēnijas kritērijiem ($N = 326$). Pacientiem nejaušināti tika piešķirta viena no divām fiksētām Latuda devām (37 vai 74 mg/dienā) vai placebo.

Galvenais psihiatrisko pazīmju un simptomu novērtēšanas instruments bija PANSS. Galvenais sekundārais instruments bija CGI-S.

Abās devu grupās Latuda bija labāks nekā placebo, samazinot PANSS un CGI-S punktu skaitu 6. nedēļā. Vidēji deva 74 mg dienā nesniedza papildu labumu, salīdzinot ar devu 37 mg dienā.

Primārie efektivitātes rezultāti ir attēloti 4. tabulā.

4. tabula. Primārie efektivitātes rezultāti (PANSS kopējais punktu skaits) – izmaiņas no bāzlīnijas līdz 6. nedēļai – MMRM pusaudzū šizofrēnijas pētījumam D1050301: Ārstēšanai paredzētās populācijas analīžu kopa

Pētījuma statistika	Placebo grupa	Lurazidona deva (a)	
		37 mg	74 mg
Pētījums D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Vidējā bāzlīnijas vērtība (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
MK vidējā nobīde (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Ārstēšanas atšķirība salīdzinājumā ar placebo			
Aplēse (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p vērtība	--	0,0006	0,0008

N ir subjektu skaits modeļa aprēķinā.

(a) - Lurazidona vs. placebo p-vērtības tika koriģētas vairākiem salīdzinājumiem.

CGI-S punktu skaita uzlabojumi 6. nedēļā ievērojami atšķīrās no placebo gan lurazidona 74 mg/dienā ($-0,42 \pm 0,130$, koriģētais $p = 0,0015$), gan lurazidona 37 mg/dienā ($-0,47 \pm 0,130$, koriģētais $p = 0,0008$) ārstēšanas grupā.

104 nedēļu pagarinājuma pētījums (Pētījums D1050302) tika izveidots, lai novērtētu elastīgi dozēta lurasidona (18,5, 37, 55,5 vai 74 mg/dienā) ilgtermiņa drošumu, panesamību un efektivitāti bērniem, kuri pabeidza 6 nedēļu ārstēšanas periodu trīs iepriekšējos dažādu indikāciju pētījumos. Tālāk ir parādīti tikai rezultāti 271 šizofrēnijas pacientam, kuri ir iesaistīti pētījumā D1050301. No tiem 186 pacienti (68,6%) pabeidza 52 nedēļu laikā un 156 (57,6%) pacienti pabeidza 104 nedēļu ilgas lurasidona devas no 18,5 līdz 74 mg dienā.

Personām, kuras turpināja ārstēšanos no D1050301, PANSS kopējā rādītāja vidējās izmaiņas (95% TI) no DB sākuma stāvokļa bija -26,5 (-28,5; -24,5) LOCF 28. nedēļā, -28,2 (-30,2; -26,2) LOCF 52. nedēļā un -29,5 (-31,8; -27,3) LOCF 104. nedēļā/pēc OL mērķa kritērija un vidējās izmaiņas (95% TI) no OL sākuma stāvokļa bija -9,2 (-11,1; -7,2) LOCF 28. nedēļā, -10,8 (-13,0; -8,7) LOCF 52. nedēļā un -12,2 (-14,5; -9,8) LOCF 104. nedēļā/pēc OL mērķa kritērija.

Bipolārā depresija

Lurazidona efektivitāte īstermiņā tika pētīta 6 nedēļu daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti tādi bērni un pusaudži (10–17 gadu vecumā), kas atbilda Garīgo Traucējumu Diagnostikas un Statistikas Rokasgrāmatas piektā izdevuma (Psihisko traucējumu diagnostikas un statistikas rokasgrāmata, 5. izdevums- DSM-V) kritērijiem par smagu depresijas epizodi, kas saistīta ar I bipolārajiem traucējumiem, ar vai bez straujas ciklu maiņas un bez psihotiskām iezīmēm (N=350). Pacientiem tika randomizētā veiktā piešķirta dažāda lurazidona deva 18–74 mg vienreiz dienā vai placebo.

Primārais efektivitātes mērķa parametrs tika definēts kā vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 6. nedēļai atbilstoši kopējam rezultātam Bērnu Depresijas Vērtējuma Skalā (pārskatīts izdevums) (Bērnu depresijas novērtēšanas skala, pārskatīta- CDRS-R). Galvenais sekundārais mērķa parametrs bija Vispārējās Klīniskās Uzlabošanās Bipolāro Traucējumu un Slimības Smaguma Pakāpes (Klīniskais vispārējais novērtējums - bipolāro traucējumu novērtēšanas versija, slimības smagums - CGI-BP-S) depresijas vērtējums. Kopējā pētījuma populācijā šie mērķa parametri demonstrēja statistiski nozīmīgas atšķirības par labu lurazidonam, salīdzinot ar placebo, sākot ar 2. nedēļu, un šīs atšķirības tika novērotas visās pētījuma vizītēs līdz pētījuma beigām. Tomēr primārais un sekundārais efektivitātes mērķa parametrs netika konstatēts jaunākiem pacientiem (jaunākiem par 15 gadiem). Placebo koriģēta LS vidējās izmaiņas (95% TI) no sākumstāvokļa līdz LOCF 6. nedēļai CDRS-R kopējam rezultātam lurazidona grupai bija -1,8 (-5,6, 2,0) pacientiem 10–14 gadu vecuma grupā un -8,6 (-12,4, -4,8) pacientiem 15–17 gadu vecuma grupā (5. tabula).

Šajā īstermiņa pētījumā iekļauto bērnu lurazidona drošuma profils kopumā atbilst drošuma profilam, kas novērots, ārstējot pieaugušus pacientus ar apstiprinātām indikācijām, tomēr pediatriem pacientiem ir biežāk konstatēto nelabvēlīgo reakciju biežuma atšķirības attiecībā uz sliktu dūši (ļoti bieži sastopams), caureju (bieži sastopama) un samazinātu apetīti (bieži sastopama), salīdzinot ar pieaugušajiem (attiecīgi bieži sastopama, nezināma un reti sastopama).

5. tabula. Bipolārās depresijas pētījums ar pediatrijas pacientiem: kopējais rezultāts Bērnu Depresijas Vērtējuma Skalā (pārskatīts izdevums) (CDRS-R) un Vispārējās Klīniskās Uzlabošanās Bipolāro traucējumu un Slimības Smaguma Pakāpes (CGI-BP-S) Depresijas vērtējums (depresija) — izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 6. nedēļai — MMRM pētījumam D1050326: Ārstēšanai Paredzētās Populācijas Analīzu Kopa

Parametri	Pētījuma statistikas dati	Placebo	Lurazidona deva 18,5–74 mg (a) (b)
Primārais mērķa parametrs: CDRS-R kopējais rezultāts		N=170	N=173
	Sākotnējā vidējā vērtība (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	LS vidējās izmaiņas (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo		
	Aprēķinātais (SE, 95% TI)	--	-5,7 (1,39; no -8,4 līdz -3,0)
	p vērtība	--	<0,0001
Galvenais sekundārais galauztādījums: CGI-BP-S depresijas vērtējums		N=170	N=173
	Sākumstāvoklis, vidējais (SD)	4,5	4,6
	LS vidējās izmaiņas (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ar placebo		
	Aprēķinātais (SE, 95% TI)	--	-0,44 (0,112; no -0,66 līdz -0,22)
	p vērtība	--	<0,0001

N ir pētāmo personu skaits.

(a) p vērtības lurazidonam, salīdzinot ar placebo, tika pielāgotas vairākiem salīdzinājumiem.

(b) Lurazidona devas 18,5, 37, 55,5, 74 mg apmērā atbilst 20, 40, 60 un 80 vienībām lurazidona hidrohlorīda.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lurazidons sasniedz maksimālo koncentrāciju serumā aptuveni 1-3 stundās.

Ēdiena ietekmes pētījumā, lurazidona vidējais C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 2-3 reizes un 1,5-2 reizes, kad tas uzņemts ar ēdienu, salīdzinājumā ar novērotajiem līmeņiem, kad tas uzņemts tukšā dūšā.

Izkliede

Pēc 37 mg lurazidona uzņemšanas vidējais aptuvenais šķietamais izklijes tilpums bija 6000 L. Lurazidons izteikti saistās (~99%) ar seruma olbaltumvielām.

Biotransformācija

Lurazidons tiek galvenokārt metabolizēts ar CYP3A4. Galvenās biotransformācijas ceļi ir oksidatīvā N-dealkilēšanās, norbornēna gredzena hidroksilēšana un S-oksidēšanās.

Lurazidons tiek metabolizēts divos aktīvos metabolītos (ID-14283 un ID-14326) un divos neaktīvos metabolītos (ID-20219 un ID-20220). Lurazidons un tā metabolīti ID-14283, ID-14326, ID-20219 un ID-20220 atbilst attiecīgi aptuveni 11,4, 4,1, 0,4, 24 un 11%, seruma radioaktivitātes.

CYP3A4 ir galvenais aktīvo metabolītu ID-14283 metabolizējošais enzīms.

Gan lurazidons, gan tā aktīvais metabolīts ID-14283 pastiprina farmakodinamisko iedarbību uz dopamīnerģiskajiem un serotonīnerģiskajiem receptoriem.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem lurazidons nav CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP2E1 enzīmu substrāts.

In vitro, lurazidonam nekonstatēja tiešu vai vāju citohroma P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4 enzīmu inhibīciju (tiešā vai no laika atkarīgā veidā) ($IC_{50} > 5,9$ mikronu). Pamatojas uz šiem datiem, nav paredzams, ka lurazidons varētu ietekmēt zāļu, kas ir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1 substrāti, farmakokinētiku. Par zāļu lietošanu, kas ir CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu, skatīt 4.5. apakšpunktā.

In vitro lurazidons ir izplūdes transportsistēmu P-gp un BCRP substrāts. Lurazidons nav aktīvās transportsistēmas OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts.

In vitro lurazidons ir P-gp, BCRP un OCT1 inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ņemot vērā *in vitro* iegūtos datus, nav paredzams, ka lurazidons spētu klīniski nozīmīgi inhibēt transportsistēmas OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K vai BSEP.

Eliminācija

Pēc lietošanas lurazidona eliminācijas pusperiods ir aptuveni 20-40 stundas. Pēc radioaktīvi iezīmētas devas ievadīšanas aptuveni 67% devas izdalījās fēcēs un 19% urīnā. Urīnā pārsvarā bija vairāki metabolīti, un pamatvielas izdalīšanās caur nierēm bija minimāla.

Linearitāte/nelinearitāte

Lurazidona farmakokinētika ir proporcionāla devai ikdienas devu kopējā diapazonā no 18,5 līdz 148 mg. Lurazidona līdzsvara koncentrācijas tiek sasniegtas 7 dienu laikā pēc lurazidona lietošanas sākšanas.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Gados vecāki pacienti

Ir savākti ierobežoti dati par veselīgiem subjektiem vecumā ≥ 65 gadiem. No savāktajiem datiem tika iegūta līdzīga iedarbība, salīdzinot ar pacientiem vecumā < 65 gadiem. Tomēr iedarbības pastiprināšanās gados vecākiem cilvēkiem paredzama tiem pacientiem, kuriem ir ar nieru vai aknu darbības traucējumi.

Aknu darbības traucējumi

Lurazidona koncentrācija serumā ir palielināta veselīgiem subjektiem ar A, B un C klases pēc Child-Pugh klasifikācijas aknu darbības traucējumiem ar attiecīgi 1,5, 1,7 un 3 reizes palielinātu iedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Lurazidona koncentrācija serumā ir palielināta veselīgiem subjektiem ar viegliem, vidēji smagiem un

smagiem nieru darbības traucējumiem ar attiecīgi 1,5, 1,9 un 2,0 reizes palielinātu iedarbību. Subjekti ar NSBS (CrCl<15 ml/min) nav tikuši pētīti.

Dzimums

Netika novērotas klīniski nozīmīgas lurazidona farmakokinētikas atšķirības starp dzimumiem populācijas farmakokinētiskajā analīzē pacientiem ar šizofrēniju.

Rase

Netika novērotas klīniski nozīmīgas lurazidona farmakokinētikas atšķirības populācijas farmakokinētiskajā analīzē pacientiem ar šizofrēniju. Tika konstatēts, ka aziātu izcelsmes subjektiem bija 1,5 kārtīgi palielināta lurazidona iedarbība salīdzinājumā ar baltās rases subjektiem.

Smēķēšana

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, izmantojot cilvēka aknu enzīmus, lurazidons nav CYP1A2 substrāts, un tādējādi nav sagaidāms, ka smēķēšana ietekmē lurazidona farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Lurazidona farmakokinētika pediatrikajiem pacientiem tika izvērtēta 47 bērniem vecumā no 6-12 gadiem un 234 pusaudžiem vecumā no 13-17 gadiem. Lurazidonu ievadīja lurazidona hidrohlorīda veidā ar dienas devu vai nu 20, 40, 80, 120 mg (6-17 gadi), vai 160 mg (tikai 10-17 gadi) līdz 42 dienām. Nebija skaidra korelācija starp iegūto seruma iedarbību un vecumu vai ķermeņa masu. Lurazidona farmakokinētika bērniem vecumā no 6-17 gadiem visumā bija līdzīgākā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Galvenie secinājumi lurazidona atkārtotu devu toksicitātes pētījumos bija centralizēti medikācijas endokrīnās sistēmas izmaiņas, kas izriet no seruma prolaktīna līmeņa paaugstināšanās žurkām, suņiem un pērtiķiem. Augsts seruma prolaktīna līmenis ilgtermiņa atkārtotu devu pētījumos ar žurku mātītēm bija saistīts ar ietekmi uz kauliem, virsnieru dziedzeriem un reproduktīvajiem audiem. Atkārtotu devu un ilgstošos pētījumos suņiem augsti seruma līmeņi tika saistīti ar ietekmi uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem audiem.

Žurkām lurazidons neietekmēja tēviņu un mātīšu reprodukciju, lietojot iekšķīgi attiecīgi 150 un 0,1 mg/kg lurazidona hidrohlorīda dienā, vai agrīnās embrionālās attīstības laikā iekšķīgu devu 15 mg/kg lurazidona hidrohlorīda dienā.

Žurku mātīšu auglības pētījums izraisīja ilgstošu rieta ciklu un aizkavētu pārošanos pie $\geq 1,5$ mg/kg lurazidona hidrohlorīda dienā, kamēr pārošanās un auglības indeksi, un dzelteno ķermeņu skaits, implantāciju un dzīvo augļu skaits bija samazināts pie 150 mg/kg lurazidona hidrohlorīda dienā. Šī ietekme bija saistīta ar hiperprolaktinēmiju, kas sekoja ārstēšanai ar lurazidonu, ietekmējot rieta ciklu un pārošanās uzvedību, kā arī dzelteno ķermeņu uzturēšanu žurku mātītēm, radot samazinātu implantāciju un dzīvo augļu skaitu. Šie ar prolaktīnu saistītie efekti netiek uzskatīti par svarīgiem cilvēka reprodukcijai.

Viena 10 mg/kg lurazidona hidrohlorīda deva grūsnām žurkām izraisīja ietekmi uz augli. Devu diapazona atklāšanas pētījumā ar grūsnām žurkām 150 mg/kg lurazidona hidrohlorīda dienā izraisīja kavētu augļa augšanu bez teratogēniskām pazīmēm. Lurazidons nebija teratogēnisks žurkām vai trušiem, lietojot devas, kas līdzīgas vai zemākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (148 mg lurazidona).

Galīgajā toksicitātes pētījumā ar žurku mazuliem mazgadīgu dzīvnieku paaugstināta jutība pret lurazidonu saistībā ar ietekmi uz ķermeņa masu, barības patēriņu un klīniskajiem novērojumiem nebija novērojama, taču tika novērota līdzīga ietekme kā pieaugušām žurkām (augšanas un attīstības kavēšanās un hiperprolaktinēmija). Hiperaktivitāte, kas bija acīmredzama, lietojot ≥ 3 mg/kg dienā periodā pēc ārstēšanas, ziņota arī par citiem D2 receptoru antagonistiem. Jaundzimušo žurku pēcnācējiem, kas

iepriekš tika ārstēti ar ≥ 30 mg/kg dienā, periodā pēc dzimšanas tika novērots nedomaz mazāks dzimšanas un ķermeņa masas/ķermeņa masas pieaugums. Lietojot NOAEL 3 mg/kg dienā, lurazidona un lielāko daļu metabolītu ekspozīcija bija zemāka nekā tā, kas tika sasniegta, lietojot ieteicamo klīnisko devu pusaudžiem no 13 gadu vecuma.

Lurazidons izdalījās žurku pienā zīdīšanas laikā.

Virknē testu lurazidonam nekonstatēja genotoksisku iedarbību. Piena dziedzeri un/vai hipofīzes audzēji tika novēroti pelēm un žurkām kancerogenitātes pētījumos, un, visticamāk, saistīti ar palielinātu prolaktīna līmeni asinīs. Šādi atklājumi ir bieži sastopami grauzējiem, kas pakļauti antipsihotisku medikamentu ar dopamīna D2 blokēšanas aktivitāti terapijai un tiek uzskatīti par grauzējiem specifiskiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Latuda 18,5 mg apvalkotās tabletes

Kodols

Mannīts (E 421)

Ciete, preželatinizēta

Kroskarmeloze nātrija sāls (E468)

Hipromeloze 2910 (E 464)

Magnija stearāts (E470B)

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910 (E 464)

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 8000

Karnaubas vasks (E 903)

Latuda 37 mg apvalkotās tabletes

Kodols

Mannīts (E 421)

Ciete, preželatinizēta

Kroskarmeloze nātrija sāls (E 468)

Hipromeloze 2910 (E 464)

Magnija stearāts (E 470b)

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910 (E 464)

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 8000

Karnaubas vasks (E 903)

Latuda 74 mg apvalkotās tabletes

Kodols

Mannīts (E 421)

Ciete, preželatinizēta

Kroskarmeloze nātrija sāls (E 468)

Hipromeloze 2910 (E 464)

Magnija stearāts (E 470b)

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910 (E 464)

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 8000
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Indigotīns (E 132)
Karnaubas vasks (E 903)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kartona iepakojums satur 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 vai 98 x 1 tabletes alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma, Itālija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 21. Marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 14. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ) iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vainozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Latuda 18,5 mg apvalkotās tabletes
lurasidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lurazidona hidrochlorīdu, kas atbilst 18,6 mg lurazidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
98 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma, Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Latuda 18.5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Latuda 18,5 mg tabletes
lurasidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Angelini Pharma S.p.A

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Latuda 37 mg apvalkotās tabletes
lurasidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lurazidona hidrochlorīdu, kas atbilst 37,2 mg lurazidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
98 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Latuda 37 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Latuda 37 mg tabletes
lurasidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Angelini Pharma S.p.A

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Latuda 74 mg apvalkotās tabletes
lurasidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lurazidona hidrochlorīdu, kas atbilst 74,5 mg lurazidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
98 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma, Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Latuda 74 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Latuda 74 mg tabletes
lurasidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Angelini Pharma S.p.A

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Latuda 18,5 mg apvalkotās tabletes

Latuda 37 mg apvalkotās tabletes

Latuda 74 mg apvalkotās tabletes

lurasidone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu

Šajā instrukcijā var uzzināt:

1. Kas ir Latuda un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Latuda lietošanas
3. Kā lietot Latuda
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Latuda
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Latuda un kādam nolūkam to lieto

Latuda satur aktīvo vielu lurazidonu, kas pieder zāļu grupai, ko dēvē par antipsihotiskiem līdzekļiem. To lieto, lai ārstētu šizofrēnijas simptomus pieaugušiem (vecumā no 18 gadiem) un pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem. Lurazidons darbojas, bloķējot ķīmiskos receptorus smadzenēs, kas piesaista dopamīnu un serotonīnu. Dopamīns un serotonīns ir neirotransmiteri (vielas, kas ļauj nervu šūnām sazināties savā starpā), kas ietekmē šizofrēnijas simptomus. Bloķējot šos receptorus, lurazidons palīdz normalizēt galvas smadzeņu darbību, samazinot šizofrēnijas simptomus. Šizofrēnija ir slimība, kuras simptomi ir neeksistējošu lietu sadzirdēšana, saredzēšana vai sajūšana, maldīgi uzskati, neparasts aizdomīgums, atsvešināšanās, nesakarīga runa vai uzvedība un emocionāls seklums. Ar šo slimību slimojoši cilvēki var justies arī nomākti, satraukti vai saspringti. Šīs zāles lieto, lai atvieglotu šizofrēnijas simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Latuda lietošanas

Nelietojiet Latuda šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret lurazidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat zāles, kas var ietekmēt lurazidona līmeni Jūsu asinīs, kā piemēram:
 - zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, kā, piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu (izņemot šampūna veidā), posakonazolu vai vorikonazolu;
 - zāles infekciju ārstēšanai, kā, piemēram, antibiotiku klaritromicīnu vai telitromicīnu;
 - zāles HIV infekcijas ārstēšanai, kā, piemēram, kobicistatu, indinavīru, nelfinavīru, ritonavīru un sahinavīru;
 - zāles hroniska hepatīta ārstēšanai, piemēram, boceprevīru un telaprevīru;
 - nefazodonu - zāles depresijas ārstēšanai;
 - rifampicīnu - zāles tuberkulozes ārstēšanai;
 - zāles krampju ārstēšanai, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu;
 - divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) - augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Var paiēt vairākas dienas vai pat nedēļas, pirms šīs zāles sāks pilnībā iedarboties. Sazinieties ar ārstu, ja Jums ir jautājumi par šo zāļu lietošanu.

Pirms Latuda lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par zāļu lietošanu, it īpaši, ja Jums ir:

- pašnāvnieciskas domas vai uzvedība;
- Parkinsona slimība vai demence;
- kādreiz ir diagnosticēti stāvokļi, kuri iekļauj sekojošus simptomus - augsta temperatūra un stīvums muskuļos (zināms arī kā ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms) vai, ja Jūs jebkad esat pieredzējuši rigiditāti, trīci vai pārvietošanās grūtības (ekstrapiramidālie simptomi) vai patoloģiskas mēles vai sejas kustības (tardīvā diskīnēzija). Jums jāzina, ka šīs novirzes var izraisīt šī tipa medikamenti;
- sirds slimība vai Jūs lietojat sirds zāles, kas var veicināt asinsspiediena pazemināšanos vai Jums ir neregulāras sirdsdarbības vēsture ģimenē (ieskaitot QT pagarināšanos);
- krampji (lēkmes) vai epilepsija anamnēzē;
- asins recekļi, vai ja kādam citam Jūsu ģimenē ir bijusi asins recekļu vēsture, jo zāles pret šizofrēniju, ir bijušas saistītas ar asins recekļu veidošanos;
- palielinātas krūtis vīriešiem (ginekomastija), pienveida izdalījumi no krūtsgaliem (galaktoreja), menstruāciju trūkums (amenoreja) vai erektilā disfunkcija;
- diabēts vai diabēta risks;
- traucēta nieru darbība;
- traucēta aknu darbība;
- svāra pieaugums;
- asinsspiediena pazemināšanās, kas pieceļoties var izraisīt ģīboni.
- opioīdu atkarība (ko ārstē ar buprenorfinu) vai stipras sāpes (ko ārstē ar opioīdiem), depresija vai citi traucējumi, kurus ārstē ar antidepresantiem. Šo zāļu lietošana kopā ar Latuda var izraisīt serotonīna sindromu – potenciāli dzīvībai bīstamu traucējumu (skatīt “Citas zāles un Latuda”).

Ja Jums ir jebkurš no šiem stāvokļiem, lūdzu, pastāstiet to ārstam, jo viņš/a var vēlēties piemērot Jums medikamenta devu, novērot Jūs vai pārtraukt Latuda terapiju.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem līdz 13 gadu vecumam.

Citas zāles un Latuda

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir īpaši svarīgi, ja Jūs lietojat:

- jebkādas zāles, kas arī darbojas smadzenēs, tā kā to efekti var negatīvi papildināt to, kā Latuda ietekmē Jūsu smadzenes;
- zāles, kas pazemina asinsspiedienu, jo šīs zāles arī var pazemināt asinsspiedienu;
- zāles Parkinsona slimībai un nemierīgo kāju sindromam (piemēram, levodopa), jo šīs zāles var samazināt to efektivitāti;
- zāles, kas satur melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumus (kuras lieto migrēnas ārstēšanai), un citas zāles, kuras satur terfenadīnu un astemizolu (ko lieto siena drudža un citu alerģiju ārstēšanai), cisapīdu (ko lieto gremošanas problēmu ārstēšanai), pimozīdu (ko izmanto psihiatrisko slimību ārstēšanai), hinidīnu (ko izmanto sirds slimību ārstēšanai), bepridilu (ko izmanto krūšu sāpju ārstēšanai);
- zāles, kas satur buprenorfinu (ko lieto opioīdu atkarības ārstēšanai), opioīdus (ko lieto stipru sāpju ārstēšanai) vai antidepresantus, piemēram, moklobemīdu, tranilcipromīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, paroksetīnu, sertralīnu, duloksetīnu, venlafaksīnu, amitriptilīnu, doksepīnu vai trimipramīnu. Šīm zālēm ir iespējama mijiedarbība ar Latuda, un Jums var rasties tādi simptomi kā patvaļīgas, rītmiskas muskuļu, tai skaitā acu kustības kontrolējošo muskuļu kontrakcijas, uzbudinājums, halucinācijas, koma, pārmērīga svīšana, trīce, refleksu pastiprināšanās, palielināts muskuļu saspringums, ķermeņa temperatūra augstāka par 38°C. Ja Jums rodas šādi simptomi, sazinieties ar ārstu.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, jo Jūsu ārstam var būt jāmaina šo zāļu deva ārstēšanas laikā ar Latuda.

Sekojošās zāles var paaugstināt lurazidona līmeni Jūsu asinīs:

- diltiazems (lai ārstētu augstu asinsspiedienu);
- eritromicīns (lieto infekciju ārstēšanai);
- flukonazols (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- verapamilu (lai ārstētu augstu asinsspiedienu vai sāpes krūtīs).

Sekojošās zāles var samazināt lurazidona līmeni Jūsu asinīs:

- amprenavīrs, efavirenzs un etravirīns (lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- aprepitants (lai ārstētu sliktu dūšu un vemšanu);
- armodafinils un modafinils (zāles miegainības ārstēšanai);
- bosentāns (zāles paaugstināta asinsspiediena un pirkstu čūlu ārstēšanai);
- nafcilīns (pretinfekciju līdzeklis);
- prednizons (zāles iekaisuma slimību ārstēšanai);
- rufinamīds (lai ārstētu krampjus).

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, tā kā ārstam var būt jāmaina Jūsu Latuda deva.

Latuda kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Lietojot šīs zāles, vajadzētu izvairīties no alkohola lietošanas, jo var būt negatīva ietekme. Tāpēc, ka alkoholam būs negatīvi ietekmējoša iedarbība.

Nedzeriet greipfrūtu sulu, kamēr Jūs lietojat šīs zāles. Greipfrūti var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecības laikā Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja vien Jūsu ārsts nav ieteicis.

Ja ārsts izlemj, ka iespējamais ieguvums atsver varbūtējo risku Jūsu nedzimušajam bērnam, ārsts rūpīgi novēros Jūsu bērnu pēc dzimšanas. Tā ir tāpēc, jo jaundzimušajiem var rasties sekojoši simptomi, ja viņu mātes pēdējā grūtniecības trimestrī (pēdējie trīs mēneši) ir lietojušas lurazidonu:

- trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, elpošanas problēmas un barošanas grūtības.

Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Nav zināms, vai lurazidons nonāk mātes pienā. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai ja plānojat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm var rasties miegainība, reibonis un redzes problēmas (skatīt 4. punktu, Iespējamās blakusparādības). Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, kamēr Jums nav zināms, ka šīm zālēm nav raksturīga negatīva ietekme uz Jūsu organismu.

Latuda satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, tas ir, būtībā “nesatur nātriju”.

3. Kā lietot Latuda

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājjiet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu devu noteiks ārsts, un tā var būt atkarīga no:

- cik labi Jūs reaģējat uz devu
- vai Jūs lietojat kādas citas zāles (skatīt 2. punktu, Citas zāles un Latuda)

- vai Jums ir nieru vai aknu problēmas.

Pieaugušie (no 18 gadu vecuma)

Ieteicamā sākotnējā deva ir 37 mg vienu reizi dienā.

Ārsts var palielināt vai samazināt devu diapazonā no 18,5 līdz 148 mg vienu reizi dienā. Maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 148 mg vienu reizi dienā.

Pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem

Ieteicamā sākuma deva ir 37 mg lurazidona vienu reizi dienā.

Ārsts var palielināt vai samazināt devu no 37 līdz 74 mg vienreiz dienā. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 74 mg.

Kā lietot Latuda

Norijiet tableti(es) veselas kopā ar ūdeni, lai maskētu rūgto garšu. Jums vajadzētu lietot zāles regulāri, katru dienu vienā un tajā pašā dienas laikā, lai to būtu vieglāk atcerēties. Jums jālieto šīs zāles ar ēdienu vai tūlīt pēc ēšanas, jo tas palīdz organismam uzņemt zāles un ļauj tām labāk iedarboties.

Ja esat lietojis Latuda vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk šo zāļu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jums var rasties miegainība, nogurums, patoloģiskas ķermeņa kustības, grūtības nostāvēt un staigāt, zems asinsspiediens, reibonis un patoloģiska sirdsdarbība.

Ja esat aizmirsis lietot Latuda

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat izlaidis vienu devu, lietojiet nākamo devu nākamajā dienā pēc izlaistās devas. Ja Jūs esat izlaidis divas vai vairāk devas, sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Latuda

Ja Jūs pārtraucat lietot šīs zāles, Jūs zaudēsiet zāļu iedarbību. Jūs nedrīkstat pārtraukt šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts to neliek darīt, jo citādi simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs pamanāt kādu no sekojošajiem simptomiem, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**:

- smaga alerģiska reakcija, kas izpaužas kā drudzis, mutes, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, elpas trūkums, nieze, ādas izsitumi un dažreiz pazemināts asinsspiediens (paaugstināta jutība). Šīs ir bieži sastopamas reakcijas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- smagi izsitumi, kas skar ādu, muti, acis un dzimumorgānus (Stīvensa-Džonsona sindroms). Šīs reakcijas biežums nav zināms;
- drudzis, svīšana, muskuļu stīvums un apziņas traucējumi. Tie varētu būt simptomi stāvoklim, kas pazīstams ar nosaukumu „ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms”. Šīs reakcijas novēro reti (var skart līdz 1 cilvēku no 1000);
- asins recekļi, jo īpaši kāju vēnās (simptomi ir kāju pietūkums, sāpes un apsārtums), kas var ceļot pa asinsvadiem uz plaušām, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Pieaugušajiem var rasties arī šādas blakusparādības:

Ļoti biežas (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nemiera sajūta un nespēja mierīgi nosēdēt;

- slikta dūša (nelabums);
- bezmiegs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Parkinsonisms: tas ir medicīnisks termins, kas apraksta vairākus simptomus, kas ietver: pastiprinātu siekalu izdalīšanos, skeleta muskuļu stīvumu, siekalošanos, krampjus, locot ekstremitātes locītavās, lēnas, pavājinātas vai traucētas ķermeņa kustības, seju bez izteiksmes, muskuļu sasprindzinājumu, stīvu kaklu, muskuļu stīvumu, mazus, šļūcošus, steidzīgus soļus un normālu roku kustību trūkum staigājot, ilgstošu mirkšķināšanu, viegli uzsitot pa pieri (patoloģisks reflekss);
- runas traucējumi, neparastas muskuļu kustības; simptomu kopums, kas pazīstami kā ekstrapiramidāli simptomi (EPS), kas parasti saistīti ar bezmērķīgām neparedzētām muskuļu kustībām;
- ātra sirdsdarbība;
- paaugstināts asinsspiediens;
- reibonis;
- muskuļu spazmas un stīvums;
- vemšana);
- caureja;
- sāpes mugurā;
- izsitumi un nieze;
- gremošanas traucējumi;
- sausa mute vai pastiprināta siekalošanās;
- sāpes vēderā;
- miegainība, nogurums, uzbudinājums un nemiers;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes (enzīms muskuļos) līmenis asinīs pārbaudēs;
- paaugstināts kreatinīna (nieru darbības marķiera) līmenis asinīs pārbaudēs;
- samazināta ēstgriba.

Retāk sastopamas (var skart līdz 1 cilvēku no 100):

- neskaidra runa;
- nakts murgi;
- apgrūtināta rīšana;
- kuņģa gļotādas kairinājums;
- pēkšņa trauksmes sajūta;
- krampji (lēkmes);
- sāpes krūškurvī;
- sāpes muskuļos;
- īslaicīgs samaņas zudums;
- griešanās sajūta;
- patoloģiski nervu impulsi sirdī;
- lēna sirdsdarbība;
- sāpes locītavās;
- staigāšanas grūtības;
- stīva stāja;
- paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs (cukurs asinīs), dažu aknu enzīmu palielināšanās asinsanalīzēs;
- asinsspiediena pazemināšanās, kas pieceļoties var izraisīt ģīboni;
- saaukstēšanās;
- karstuma viļņi;
- neskaidra redze;
- svīšana;
- sāpes urinējot;

- nekontrolētas mutes, mēles un ķermeņa locekļu kustības (tardīvā diskinēzija);
- zems nātrija līmenis asinīs, kas var izraisīt nogurumu un apjukumu, muskuļu raustīšanos, krampjus un komu (hiponatriēmija);
- enerģijas trūkums (letargija);
- gāzes (vēdera uzpūšanās);
- sāpes kaklā;
- erekcijas traucējumi;
- sāpīgas vai iztrūkstošas menstruācijas;
- samazināts sarkano asins šūnu (kas organismā transportē skābekli) daudzums.

Reti sastopamas (var skart līdz 1 cilvēku no 1000):

- rabdomiolīze, kas ir muskuļu šķiedru sairšana, kas izraisa muskuļu šķiedru satura (mioglobīna) nonākšanas asinsritē, izpaužas kā muskuļu sāpes, slikta dūša, apjukums, patoloģisks sirds darbības ātrums un ritms, un, iespējams, tumšs urīns;
- eozinofilu (balto asins šūnu) palielināšanās;
- pietūkums zem ādas virsmas (angioedēma);
- apzināta darīšana sev pāri;
- cerebrovaskulāri traucējumi;
- nieru mazspēja;
- samazināts balto asins šūnu (kas cīnās ar infekciju) skaits;
- sāpes krūšu dziedzeros, piena sekrēcija no krūtīm;
- pēkšņa nāve.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- samazināts noteiktas apakšgrupas balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaits;
- miega traucējumi;
- jaundzimušajiem var rasties uzbudinājums, palielinās vai samazinās muskuļu tonuss, trīce, miegainība, elpošanas vai zīšanas traucējumi;
- patoloģiska krūšu dziedzeru palielināšanās.

Gados vecākiem cilvēkiem ar demenci, ir ziņots par nelielu pieaugumu nāves gadījumu skaitā pacientiem, kas lieto zāles šizofrēnijas ārstēšanai, salīdzinot ar tiem, kas nesaņēma šīs zāles.

Pusaudžiem var rasties turpmāk minētās blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- nemiera sajūta un nespēja mierīgi sēdēt;
- galvassāpes;
- miegainība;
- slikta dūša (nelabums)

Bieži (var rasties mazāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- samazināta vai palielināta ēstgriba;
- patoloģiski sapņi;
- miega traucējumi, spriedze, uzbudinājums, nemiers un aizkaitināmība;
- fizisks vājums, nogurums;
- depresija;
- psihotiski traucējumi: tas ir medicīnisks termins, kas apraksta daudzas psiholoģiskas slimības, kuras izraisa patoloģisku domāšanu un uztveri; cilvēki psihozē zaudē saikni ar realitāti;
- šizofrēnijas simptomi;
- uzmanības grūtības;
- reiboņa sajūta;
- patoloģiskas patvaļīgas kustības (diskinēzija);
- neparasts muskuļu tonuss, tostarp greizais kakls un patvaļīga acu novirze uz augšu;

- Parkinsonisms: tas ir medicīniskais termins, kas apraksta daudzus simptomus, kas iekļauj siekalu sekrēcijas palielināšanos vai ūdeņainu sajūtu mutē, siekalošanos, saraušanos, saliecot ekstremitātes, lēnas, samazinātas vai traucētas ķermeņa kustības, sejas mīmikas trūkumu, muskuļu sasprindzinājumu, stīvu kaklu, muskuļu stīvumu, mazus, jūkošus, steidzīgus soļus un normālu roku kustību trūkumu ejot, pastāvīgu acu mirkšķināšanu, reaģējot uz piesišanu pie pieres (patoloģisks reflekss);
- ātra sirdsdarbība;
- grūtības iztukšot zarnas (aizcietējums);
- sausa mute vai pārmērīgs siekalu daudzums;
- vemšana (slikta dūša);
- svīšana;
- muskuļu rigiditāte;
- problēmas ar erekciju;
- asins analīzēs novērota kreatīna fosfokināzes (enzīms muskuļos) līmeņa paaugstināšanās;
- asins prolaktīna (hormona) līmeņa paaugstināšanās, kas tiek novērota asins analīzēs;
- ķermeņa masas pieaugums vai zudums.

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 pacientiem):

- hipersensitivitāte;
- saaukstēšanās, rīkles un deguna infekcija;
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, vairogdziedzera iekaisums;
- agresīva uzvedība, impulsīva izturēšanās;
- apātija;
- apjukuma stāvoklis;
- depresīvs garastāvoklis;
- normālu psihisko procesu atdalīšana (disociācija);
- halucinācijas (dzirdes vai vizuālas);
- domas par slepkavību;
- grūtības gulēt;
- palielināta vai samazināta seksuālā vēlme;
- enerģijas trūkums;
- psihiskā stāvokļa izmaiņas;
- obsesīvas domas;
- akūtas un invalidizējošas trauksmes sajūta (panikas lēkme);
- iesaistīšanās piespiedu kustībās, kurām nav mērķa (psihomotoriska hiperaktivitāte);
- ķermeņa muskuļu hiperaktivitāte (hiperkinēzija), nespēja atpūsties (nemiers);
- nekontrolējama vēlme kustināt kājas (nemierīgo kāju sindroms), nekontrolējamās mutes, mēles un ekstremitāšu kustības (tardīvā diskīnēzija);
- miega traucējumi;
- apzinātas pašnāvības domas;
- patoloģiska domāšana;
- nestabilitāte (griešanās sajūta);
- garšas izmaiņas;
- atmiņas traucējumi;
- patoloģiska ādas sajūta (parestēzija);
- sajūta kā ar ciešu saiti ap galvu (saspringuma galvassāpes), migrēna;
- grūtības fokusēt acis, neskaidra redze;
- pastiprināta dzirdes sajūta;
- sirdsklauves, sirds ritma izmaiņas;
- asinsspiediena pazemināšanās piecēloties, kas var izraisīt ģīboni;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sāpes vēderā vai traucējumi;
- siekalu izdalīšanās trūkums vai deficīts;
- caureja;

- gremošanas traucējumi;
- sausas lūpas;
- zobu sāpes;
- daļēja vai pilnīga matu neesamība, patoloģiska matu augšana;
- izsitumi, nātrene;
- muskuļu spazmas un stīvums, muskuļu sāpes;
- locītavu sāpes, sāpes rokās un kājās, sāpes žoklī;
- bilirubīna klātbūtne urīnā, olbaltumvielu klātbūtne urīnā, kas ir nieru darbības marķieris;
- sāpes vai grūtības urinējot, bieža urinēšana, nieru darbības traucējumi;
- seksuāla disfunkcija;
- apgrūtināta ejakulācija;
- patoloģiska krūšu palielināšanās, sāpes krūtīs, piena izdalīšanās no krūtīm;
- menstruāciju nav vai tās ir neregulāras;
- nekontrolētu trokšņu un kustību izraisīšana (Tureta traucējumi);
- drebuļi;
- apgrūtināta staigāšana;
- nespēks;
- sāpes krūšu kurvī;
- drudzis;
- tīša pārdozēšana;
- asins analīzēs novērotā ietekme uz vairogdziedzera darbību palielina holesterīna līmeni asinīs, palielina triglicerīdu līmeni asinīs, pazemina augsta blīvuma lipoproteīnu līmeni, pazemina zema blīvuma lipoproteīnu līmeni asinīs;
- paaugstināts glikozes (cukura) līmenis asinīs, paaugstināts insulīna līmenis asinīs, dažu aknu enzīmu (aknu funkcijas marķiera) līmeņa paaugstināšanās, kas tiek novērota asins analīzēs;
- paaugstināts vai samazināts testosterona līmenis asinīs, paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs, kas tiek novērots asins analīzēs;
- elektrokardiogrammas izmaiņas;
- pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts balto asinsķermeņu (kas cīnās ar infekciju) līmenis asins analīzēs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī ziņot par blakusparādībām tieši tīmekļa vietnē: www.zva.gov.lv. Ziņojot par zāļu blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt sniegt vairāk informācijas par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Latuda

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes "Derīgs līdz" un blistera „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Latuda satur

- Aktīvā viela ir lurazidons.
Katra 18,5 mg tablete satur lurazidona hidrohlorīdu, kas atbilst 18,6 mg lurazidona.
Katra 37 mg tablete satur lurazidona hidrohlorīdu, kas atbilst 37,2 mg lurazidona.
Katra 74 mg tablete satur lurazidona hidrohlorīdu, kas atbilst 74,5 mg lurazidona.
- citas sastāvdaļas ir mannīts, preželatinizēta ciete, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze 2910, magnija stearāts (E470b), titāna dioksīds (E171), makrogols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (74 mg tabletēs), indigoīns (E132) (74 mg tabletēs) un karnauba vasks (E903).

Latuda ārējais izskats un iepakojums

- Latuda 18,5 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz pelēkbaltas, apvalkotās apaļas tabletes ar iespiestu "LA"
- Latuda 37 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz pelēkbaltas, apvalkotās apaļas tabletes ar iespiestu "LB"
- Latuda 74 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz pelēkbaltas, apvalkotās apaļas tabletes ar iespiestu "LD"

Latuda apvalkotās tabletes pieejamas iepakojumos, kas satur 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 vai 98 x 1 apvalkotās tabletes alumīnija/alumīnija perforētos blisteros ar vienu devu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma, Itālija

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.