

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latuda 18,5 mg filmomhulde tabletten
Latuda 37 mg filmomhulde tabletten
Latuda 74 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Latuda 18,5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 18,6 mg lurasidon.

Latuda 37 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 37,2 mg lurasidon.

Latuda 74 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 74,5 mg lurasidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Latuda 18,5 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, filmomhulde, ronde tabletten van 6 mm met 'LA' erop gegraveerd

Latuda 37 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, filmomhulde, ronde tabletten van 8 mm met 'LB' erop gegraveerd

Latuda 74 mg filmomhulde tabletten

Lichtgroene, filmomhulde, ovale tabletten van 12 mm x 7 mm met 'LD' erop gegraveerd

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Latuda is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen patiënten

De aanbevolen startdosis is 37 mg lurasidon eenmaal daags. Een initiële dosistitratie is niet nodig. Het is effectief in een dosisbereik van 37 tot 148 mg eenmaal daags. Een dosisverhoging dient te worden gebaseerd op het oordeel van de arts en de waargenomen klinische respons. De maximale dagelijkse dosis mag niet meer dan 148 mg bedragen.

Patiënten behandeld met doses hoger dan 111 mg eenmaal daags die hun behandeling langer dan 3 dagen onderbreken, moeten opnieuw starten met een dosis van 111 mg eenmaal daags en worden opgetitreerd tot hun optimale dosis. Bij alle patiënten die andere doses krijgen, kan herstart worden met de vorige dosis zonder noodzaak tot optitratie.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per dag 37 mg lurasidon. Titratie van de aanvangsdosis is niet vereist. Het middel is werkzaam in een dosisbereik van 37 tot 74 mg eenmaal per dag. Verhoging van de dosis moet gebaseerd zijn op het oordeel van een arts en de waargenomen klinische respons. De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 74 mg. Bij kinderen moet lurasidon worden voorgeschreven door een deskundige op het gebied van kinderpsychiatrie.

Dosisaanpassing als gevolg van interacties

Een startdosis van 18,5 mg wordt aanbevolen en de maximumdosis van lurasidon mag niet meer dan 74 mg eenmaal daags bedragen in combinatie met matig sterke CYP3A4-remmers. Een dosisaanpassing van lurasidon is misschien noodzakelijk in combinatie met zwakke en matig sterke CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5). Voor sterke CYP3A4-remmers en -inductoren, zie rubriek 4.3.

Overschakeling tussen antipsychotica

Vanwege de verschillende farmacodynamische en farmacokinetische profielen tussen antipsychotica onderling is toezicht van een arts noodzakelijk wanneer overschakeling op een ander antipsychoticum medisch aangewezen is.

Ouderen

Dosisaanbevelingen voor oudere patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring (CrCl) ≥ 80 ml/min) zijn dezelfde als voor volwassenen met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, is het mogelijk dat de dosis moet worden aangepast aan hun nierfunctiestatus (zie “Nierfunctiestoornis” hieronder).

Beperkte gegevens zijn beschikbaar voor ouderen die werden behandeld met hogere doses van lurasidon. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor ouderen die werden behandeld met 148 mg lurasidon. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten ≥ 65 jaar worden behandeld met hogere doses lurasidon.

Nierfunctiestoornis

De dosis van lurasidon hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een matig ernstige ($\text{CrCl} \geq 30$ en < 50 ml/min), ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} > 15$ en < 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (ESRD) ($\text{CrCl} < 15$ ml/min) is de aanbevolen startdosis 18,5 mg en mag de maximumdosis niet meer dan 74 mg eenmaal daags bedragen. Lurasidon mag niet worden gebruikt bij patiënten met ESRD, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Indien het wordt gebruikt bij ESRD, wordt klinische controle aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

De dosis van lurasidon hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Een dosisaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een matig ernstige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). De aanbevolen startdosis is 18,5 mg. De maximale dagelijkse dosis bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis mag niet meer dan 74 mg bedragen en bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet meer dan 37 mg eenmaal daags.

Wijze van toediening

Latuda filmomhulde tabletten zijn voor oraal gebruik; ze moeten eenmaal daags bij een maaltijd worden ingenomen.

Indien het zonder voedsel wordt ingenomen, is het te verwachten dat de blootstelling aan lurasidon aanzienlijk lager zal zijn dan wanneer het wel met voedsel wordt ingenomen (zie rubriek 5.2).

Latuda tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt om de bittere smaak te maskeren. Latuda tabletten moeten elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen ter ondersteuning van de therapietrouw.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld boceprevir, claritromycine, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol) en krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens een behandeling met een antipsychoticum is het mogelijk dat het enkele dagen tot enkele weken duurt vooraleer de klinische toestand van de patiënt verbetert. Tijdens die periode moeten de patiënten nauwlettend worden gecontroleerd.

Zelfmoordneiging

Het optreden van zelfmoordgedrag is inherent aan psychotische ziektes en in sommige gevallen werd het gemeld kort na het instellen of na een overschakeling van een therapie met een antipsychoticum. Bij risicovolle patiënten dient een therapie met een antipsychoticum gepaard te gaan met nauwlettend toezicht.

Ziekte van Parkinson

Wanneer antipsychotische geneesmiddelen worden voorgeschreven aan patiënten met de ziekte van Parkinson, kunnen ze de onderliggende symptomen van parkinsonisme versterken. Daarom moeten artsen de risico's afwegen tegen de voordelen wanneer ze lurasidon voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Geneesmiddelen met dopaminereceptorantagonistische eigenschappen werden geassocieerd met extrapiramidale bijwerkingen, waaronder rigiditeit, beven, maskerachtig gezicht, dystonieën, overmatige speekselvloed (kwijlen), neerhangende houding en abnormale gang. In placebogecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten met schizofrenie trad EPS vaker op na een behandeling met lurasidon dan met placebo.

Tardieve dyskinesie

Geneesmiddelen met dopaminereceptorantagonistische eigenschappen werden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, gekenmerkt door ritmische onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Indien zich klachten en symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, moet overwogen worden om alle antipsychotica, met inbegrip van lurasidon, stop te zetten.

Cardiovasculaire stoornissen/QT-verlenging

Voorzichtigheid is geboden wanneer lurasidon wordt voorgeschreven aan patiënten van wie bekend is dat ze een cardiovasculaire aandoening hebben of met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging, hypokaliëmie, en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen.

Epileptische aanvallen

Lurasidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of andere aandoeningen die mogelijk de drempel voor epileptische aanvallen verlagen.

Neuroleptisch maligne syndroom

Van het neuroleptisch maligne syndroom, gekenmerkt door hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumspiegels van creatinefosfokinase, is gemeld dat het optreedt bij gebruik van lurasidon. Andere verschijnselen kunnen onder andere myoglobinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn. In dit geval moet lurasidon worden stopgezet.

Oudere patiënten met dementie

Lurasidon werd niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie.

Algemene mortaliteit

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische onderzoeken hadden oudere patiënten met dementie die met andere atypische antipsychotica werden behandeld, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, een verhoogd risico op mortaliteit in vergelijking met placebo.

Cerebrovasculair accident

Een ongeveer 3 maal groter risico op cerebrovasculaire bijwerkingen is waargenomen in gerandomiseerde, placebogecontroleerde, klinische onderzoeken bij de populatie met dementie bij gebruik van sommige atypische antipsychotica, waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine. Het mechanisme voor dit verhoogde risico is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntengroepen. Lurasidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten met dementie die risicofactoren hebben voor een beroerte.

Veneuze trombo-embolie

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld bij gebruik van antipsychotica. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE worden vastgesteld voor en tijdens een behandeling met lurasidon en moeten preventieve maatregelen worden genomen.

Hyperprolactinemie

Lurasidon verhoogt de prolactinespiegels als gevolg van antagonisme van dopamine D2-receptoren. Patiënten moeten worden geadviseerd over tekenen en symptomen van verhoogde prolactine, zoals gynaecomastie, galactorrhea, amenorroe en erectiestoornissen. Patiënten moeten worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als ze tekenen en symptomen ervaren.

Gewichtstoename

Gewichtstoename is waargenomen bij gebruik van atypische antipsychotica. Klinische controle van het gewicht wordt aanbevolen.

Hyperglykemie

Zeldzame gevallen van glucosegerelateerde bijwerkingen, bijvoorbeeld toename van bloedglucose, zijn gemeld in klinische onderzoeken met lurasidon. Relevante klinische controle is raadzaam bij diabetici en bij patiënten met risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus.

Orthostatische hypotensie/syncope

Lurasidon kan orthostatische hypotensie veroorzaken, misschien als gevolg van zijn α 1-adrenerge receptorantagonisme. Controle van orthostatische vitale functies dient te worden overwogen bij patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie.

Interactie met grapefruitsap/pompelmoessap

Grapefruitsap/pompelmoessap moet worden vermeden tijdens behandeling met lurasidon (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Latuda en andere middelen met een serotonerge werking, zoals buprenorfine/opioïden, MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva kan leiden tot het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Indien gelijktijdige toediening met andere middelen met een serotonerge werking klinisch noodzakelijk is, wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend te observeren, in het bijzonder bij initiatie van de behandeling en verhoging van de dosis.

Tot de voorkomende symptomen van het serotoninesyndroom horen veranderingen in de geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen. Als het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet afhankelijk van de ernst van de symptomen overwogen worden de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Vanwege de primaire effecten van lurasidon op het centrale zenuwstelsel moet lurasidon met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het centrale zenuwstelsel en met alcohol.

Voorzichtigheid is geboden wanneer lurasidon wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijvoorbeeld antiaritmica klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) en antiaritmica klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol), sommige antihistaminica, sommige andere antipsychotica en sommige antimalariamiddelen (bijvoorbeeld mefloquine).

Er moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van Latuda en andere middelen met een serotonerge werking, zoals buprenorfine/opioïden, MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, omdat dit leidt tot een verhoogd risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

De gelijktijdige toediening van lurasidon en grapefruitsap/pompelmoessap is niet geëvalueerd. Grapefruitsap/pompelmoessap remt CYP3A4 en kan leiden tot een toename van de serumconcentratie van lurasidon. Grapefruitsap/pompelmoessap moet worden vermeden tijdens behandeling met lurasidon.

Mogelijkheid dat andere geneesmiddelen invloed hebben op lurasidon

Lurasidon en zijn actieve metaboliet ID-14283 dragen beide bij aan het farmacodynamisch effect ter hoogte van de dopaminerge en serotonerge receptoren. Lurasidon en zijn actieve metaboliet ID-14283 worden voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

CYP3A4-remmers

Lurasidon is gecontra-indiceerd in combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld boceprevir, claritromycine, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol) (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van lurasidon met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol leidde tot een stijging met een factor 9 en 6 van de blootstelling aan respectievelijk lurasidon en zijn actieve metaboliet ID-14283.

Gelijktijdige toediening van lurasidon en posaconazol (sterke CYP3A4-remmer) leidde tot een ongeveer 4- tot 5-voudige toename in blootstelling aan lurasidon. Een aanhoudend effect van posaconazol op de blootstelling aan lurasidon werd tot 2-3 weken na stopzetting van de gelijktijdige toediening van posaconazol waargenomen.

Gelijktijdige toediening van lurasidon met geneesmiddelen met een matig sterk remmend effect op CYP3A4 (bijvoorbeeld diltiazem, erytromycine, fluconazol, verapamil) kan leiden tot een stijging van de blootstelling aan lurasidon. Matig sterke CYP3A4-remmers leiden naar verwachting tot een stijging met een factor 2-5 van de blootstelling aan CYP3A4-substraten.

Gelijktijdige toediening van lurasidon met diltiazem (formulering met vertraagde afgifte), een matig sterke CYP3A4-remmer, leidde tot een stijging met een factor 2,2 en 2,4 van de blootstelling aan respectievelijk lurasidon en ID-14283 (zie rubriek 4.2). Het gebruik van diltiazem in een formulering met onmiddellijke afgifte leidt mogelijk tot een grotere stijging in de blootstelling aan lurasidon.

CYP3A4-inductoren

Lurasidon is gecontra-indiceerd met sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van lurasidon met de sterke CYP3A4-inductor rifampicine leidde tot een daling met een factor 6 van de blootstelling aan lurasidon.

Gelijktijdige toediening van lurasidon met zwakke (bijvoorbeeld armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamide) of matig sterke (bijvoorbeeld bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) CYP3A4-inductoren leidt naar verwachting tot een daling met een factor < 2 van de blootstelling aan lurasidon tijdens gelijktijdige toediening en tot 2 weken na stopzetting van zwakke of matig sterke CYP3A4-inductoren.

Wanneer lurasidon gelijktijdig wordt toegediend met zwakke of matig sterke CYP3A4-inductoren, dient de werkzaamheid van lurasidon zorgvuldig te worden gecontroleerd en kan een aanpassing van de dosis nodig zijn.

Transporters

Lurasidon is een substraat van P-gp en BCRP *in vitro* en de relevantie *in vivo* hiervan is niet duidelijk. Gelijktijdige toediening van lurasidon met P-gp- en BCRP-remmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan lurasidon.

Mogelijkheid dat lurasidon invloed heeft op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van lurasidon met midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, leidde tot een stijging met een factor < 1,5 van blootstelling aan midazolam. Controle wordt aanbevolen wanneer lurasidon en CYP3A4-substraten, waarvan bekend is dat ze een smalle therapeutische index hebben (bijvoorbeeld astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil of ergotalkaloïden [ergotamine, dihydro-ergotamine]), tegelijkertijd worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van lurasidon met digoxine (een P-gp-substraat) leidde niet tot een stijging van de blootstelling aan digoxine en tot slechts een geringe stijging van de C_{max} (factor 1,3) en daarom wordt geacht dat lurasidon tegelijkertijd kan worden toegediend met digoxine. Lurasidon is een *in-vitro*-remmer van de efflux-P-gp-transporter en de klinische relevantie van intestinale P-gp-remming

kan niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van het P-gp-substraat dabigatranetexilaat kan resulteren in een stijging van de plasmaconcentraties van dabigatran.

Lurasidon is een *in-vitro*-remmer van de efflux-BCRP-transporter en de klinische relevantie van de intestinale BCRP-remming kan niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van BCRP-substraten kan resulteren in een stijging van de plasmaconcentraties van deze substraten.

Gelijktijdige toediening van lurasidon met lithium heeft uitgewezen dat lithium klinisch verwaarloosbare effecten heeft op de farmacokinetiek van lurasidon en daarom hoeft de dosis van lurasidon niet te worden aangepast wanneer het tegelijkertijd met lithium wordt toegediend. Lurasidon heeft geen invloed op de concentraties van lithium.

Uit een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties waarmee het effect werd onderzocht van gelijktijdige toediening van lurasidon bij patiënten die orale combinatie-anticonceptiemiddelen innemen met norgestimaat en ethinyloestradiol, is gebleken dat lurasidon geen klinisch of statistisch betekenisvolle effecten had op de farmacokinetiek van de spiegels van het anticonceptiemiddel of sekshormoonbindende globuline (SHBG). Lurasidon kan derhalve tegelijkertijd met orale anticonceptiemiddelen worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van lurasidon bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft effecten op zwangerschap, embryo/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Lurasidon mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Zuigelingen die tijdens het derde trimester worden blootgesteld aan antipsychotica (met inbegrip van lurasidon) lopen het risico op bijwerkingen, waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontwenningverschijnselen die in ernst en duur kunnen variëren, na de bevalling. Er zijn meldingen gedaan van agitatie, hypertonie, hypotonie, beven, somnolentie, ademnood of voedingsstoornis. Bijgevolg moeten pasgeborenen nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Lurasidon werd uitgescheiden in de melk van ratten tijdens het zogen (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of lurasidon/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Borstvoeding bij vrouwen die lurasidon krijgen, mag alleen worden overwogen als het mogelijke voordeel van de behandeling het mogelijke risico voor het kind rechtvaardigt.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat er een aantal effecten zijn op de vruchtbaarheid, voornamelijk gerelateerd aan een stijging van prolactine, die niet relevant worden geacht voor de reproductie bij de mens (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lurasidon heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten erop gewezen worden voorzichtig te zijn bij het bedienen van gevaarlijke machines, waaronder motorvoertuigen en fietsen, totdat ze voldoende zeker zijn dat lurasidon geen nadelig effect op hen heeft (zie rubriek 4.8).

Wat de verkeersveiligheid betreft mogen adolescenten die niet oud genoeg zijn om auto te rijden, wel fietsen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lurasidon is geëvalueerd bij doses van 18,5-148 mg in klinische onderzoeken bij patiënten met schizofrenie die tot 52 weken werden behandeld en in postmarketingssituaties. De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) waren acathisie, misselijkheid en slapeloosheid.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen, gebaseerd op gepoolde gegevens, worden hieronder in tabel 1 weergegeven per systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. De incidentie van bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn gemeld, worden in tabelvorm weergegeven per frequentiecategorie. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen, gebaseerd op gepoolde gegevens voor volwassenen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Nasofaryngiti s		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Anemie	Eosinofilie Leukopenie	Neutropenie** **
Immuunsysteemaand oeningen		Overgevoeligh eid			
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Gewichtstoena me Verminderde eetlust	Bloedglucose waarde verhoogd Hyponatriëmi e		
Psychische stoornissen	Slapeloos heid	Agitatie Angst Rusteloosheid	Nachtmerrie Katatonie Paniekaanval	Suïcidaal gedrag	Slaapstoorniss en****
Zenuwstelsel- aandoeningen	Acathisie	Somnolentie* Parkinsonisme ** Duizeligheid Dystonie*** Dyskinesie	Lethargie Dysartrie Tardieve dyskinesie Syncope Convulsies	Neuroleptis ch maligne syndroom (NMS) Cerebrovas culair accident	
Oogaandoeningen			Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- e n ooraandoeningen			Vertigo		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend
Hartaandoeningen		Tachycardie	Angina pectoris Eerstegraads atrioventricula ir blok Bradycardie		
Bloedvat- aandoeningen		Hypertensie	Hypotensie Orthostatische hypotensie Opvliegers Verhoogde bloeddruk		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijk heid	Diarree Braken Dyspepsie Speeksel- hypersecretie Droge mond Bovenbuikpijn Maagongemak	Flatulentie Dysfagie Gastritis		
Lever- en galaandoeningen			Concentratie alanine aminotransfe rase verhoogd		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash Pruritus	Hyperhidrose	Angio- oedeem	Stevens- Johnson- syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Rugpijn Skeletspierstijf heid	Gewrichts- stijfheid Myalgie Nekpijn	Rabdomyol yse	
Nier- en urineweg- aandoeningen		Serumwaarde creatinine verhoogd	Dysurie	Nierfalen	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Geneesmiddel- ontwenning- verschijnselen- syndroom, neonataal (zie 4.6)
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen			Bloedwaarde prolactine verhoogd Erectiestoorni s Amenorroe Dysmenorroe	Pijnlijke borsten Galactorroe	Vergrote borsten****

Systeem/ orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequentie niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Vermoeidheid	Loopstoornis	Plotseling overlijden	
Onderzoeken		Verhoogd creatininefosfo kinase			

*Somnolentie omvat bijwerkingen met de termen: hypersomnie, hypersomnolentie, sedatie en somnolentie

**Parkinsonisme omvat bijwerkingen met de termen: bradykinesie, tandradfenomeen, kwijlen, extrapiramidale aandoening, hypokinesie, spierrigiditeit, parkinsonisme, psychomotorische retardatie en tremor

***Dystonie omvat bijwerkingen met de termen: dystonie, oculogyrische crisis, oromandibulaire dystonie, tongspasme, torticollis en trismus.

****Bijwerkingen die zijn waargenomen in gecontroleerde en niet-gecontroleerde fase 2- en 3-studies; de incidentie van het optreden hiervan is echter te laag om de frequenties te schatten.

Tabel 2: Bijwerkingen, gebaseerd op gepoolde gegevens voor adolescenten

Systeem/orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zel de n	Frequent ie onbeken d
Infecties en parasitaire aandoeningen			Nasofaryngitis Rinitis Infectie van bovenste deel van luchtwegen		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Neutropenie		
Immuunsysteemaandoenin gen			Overgevoeligheid		
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemi e (inclusief verhoogd prolactinegehalte)	Auto-immune thyroïditis Hyperandrogenisme Hypothyroïdie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Verhoogde eetlust	Hyperinsulinemie		
Psychische stoornissen		Abnormale dromen Onrust Angst Depressie Slapeloosheid Psychotische stoornis Schizofrenie Spanning	Agressie Apathie Verwarde toestand Depressieve stemming Dissociatie Hallucinatatie (auditief) Hallucinatatie (visueel) Moordzuchtige Psychische stoornissen Impulsief gedrag Slecht inslapen Verminderd libido		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequent onbekend
			Verhoogd libido Lusteloosheid Veranderingen in psychische toestand Obsessieve gedachten Paniekaanval Psychomotorische hyperactiviteit Rusteloosheid Slaapstoornis Suïcidale ideatie Slecht doorslapen Abnormaal denken		
Zenuwstelselaandoeningen	Akathisie Hoofdpijn Slaperigheid*	Aandachtsstoornis Duizeligheid Dyskinesie Dystonie*** Parkinsonisme**	Posturale duizeligheid Dysgeusie Hyperkinesie Geheugenstoornis Migraine Paresthesie Psychomotorische hyperactiviteit Restless legs- syndroom Tardieve dyskinesie Spanningshoofdpijn		
Oogaandoeningen			Accommodatiestoornis Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hyperacusis		
Hartaandoeningen		Tachycardie	Hartkloppingen Supraventriculaire extrasystolen		
Bloedvataandoeningen			Orthostatische hypotensie Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Orofarygeale pijn Dyspnoe		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Obstipatie Droge mond Speekselhypersecretie Overgeven	Buikpijn Pijn in bovenbuik Aptyalisme Diarree Dyspepsie Droge lippen Kiespijn		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Hyperhidrose	Alopecia Abnormale haargroei Uitslag Netelroos		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequent onbekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierstijfheid	Artralgie Gespannen spieren Stijve spieren en gewrichten Myalgie Pijn in de ledematen Pijn in de kaak		
Nier- en urine­wegaandoeningen			Bilirubinurie Dysurie Mictiestoornis Polyurie Proteïnurie Nieraandoening		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornissen	Amenorroe Borstpijn Ejaculatio­stoornis Galactorroe Gynaecomastie Onregelmatige menstruatie Oligomenorroe Seksuele dysfunctie		
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen			Syndroom van Gilles de la Tourette		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie Vermoeidheid Irritabiliteit	Rillingen Loopstoornis Malaise Niet-cardiale pijn op de borst Pyrexie		
Onderzoeken		Verhoogd creatinefosfokinase Verhoogd C- reactief proteïne Gewichtsverlies Gewichtstoename	Verhoogd alanine- aminotransferase Antistoffen tegen schildklier positief Verhoogd aspartaataminotransferase Verlaagd alkalinefosfatase in bloed Verhoogd alkaline- fosfatase in bloed Verhoogd cholesterolgehalte in bloed Verhoogde bloedsuikerwaarde Verhoogde bloedinsulinewaarde Verhoogd testosterongehalte in bloed		

Systeem/orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Frequent ie onbekend
			Verhoogd gehalte schildklierstimulerend hormoon in bloed Verhoogd triglyceridgehalte in bloed Electrocardiogram PR verkort Verlaagd hemoglobinegehalte Verlaagd high-density lipoproteïne Verlaagd low-density lipoproteïne		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Opzettelijke overdosis		

* Slaperigheid omvat de volgende bijwerkingen bij adolescenten: hypersomnie, sedatie en slaperigheid.

**Parkinsonisme omvat de volgende bijwerkingen waargenomen bij adolescenten: tandradfenomeen, extrapiramidale verschijnselen, hypokinesie, parkinsonisme en tremor.

*** Dystonie omvat de volgende bijwerkingen waargenomen bij adolescenten: dystonie, oculogyrische crisis en torticollis.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Postmarketingmeldingen van klinisch ernstige gevallen van huid- en andere overgevoelighedsreacties zijn gemeld in relatie met lurasidonbehandeling, met inbegrip van enkele meldingen van het Stevens-Johnson-syndroom.

Voorvallen die van belang zijn voor de klasse

Extrapiramidale symptomen (EPS): In de kortdurende placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassenen bedroeg de incidentie van gemelde voorvallen die verband houden met EPS, met uitzondering van acathisie en rusteloosheid, 13,5% voor proefpersonen behandeld met lurasidon versus 5,8% voor proefpersonen behandeld met placebo. De incidentie van acathisie voor proefpersonen behandeld met lurasidon bedroeg 12,9% versus 3,0% voor proefpersonen behandeld met placebo. In het kortdurende placebo-gecontroleerde onderzoek bij adolescenten bedroeg de incidentie van gerapporteerde gebeurtenissen met betrekking tot EPS, met uitzondering van akathisie, 5,1% voor met lurasidon behandelde proefpersonen, versus 1,8% voor met placebo behandelde proefpersonen. De incidentie van akathisie bij met lurasidon behandelde proefpersonen was 8,9%, versus 1,8% bij met placebo behandelde proefpersonen.

Dystonie: Symptomen van dystonie, langdurige abnormale contracties van spiergroepen, kunnen tijdens de eerste paar dagen van de behandeling optreden bij personen die daarvoor gevoelig zijn. Symptomen van dystonie zijn onder andere: spasme van de nekspieren, soms voortschrijdend tot een benauwd gevoel van de keel, slikproblemen, ademhalingsproblemen en/of het uitsteken van de tong. Hoewel deze symptomen bij lage doses kunnen optreden, komen ze vaker voor en zijn ze ernstiger en krachtiger bij hogere doses van de eerste generatie van antipsychotica. Een verhoogd risico op acute dystonie is waargenomen bij mannen en jongere leeftijdsgroepen.

Veneuze trombo-embolie: Gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diepe veneuze trombose, zijn gemeld met antipsychotica; de frequentie is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor lurasidon. Daarom moeten geschikte ondersteunende maatregelen worden genomen en zijn nauwlettend medisch toezicht en controle noodzakelijk tot de patiënt herstelt. Cardiovasculaire controle moet onmiddellijk starten, met inbegrip van continue electrocardiografische controle op mogelijke aritmieën. Als een behandeling met antiaritmica wordt toegediend, houden disopyramide, procaïnamide en kinidine een theoretisch risico in op effecten van QT-verlenging wanneer ze worden toegediend bij patiënten met een acute overdosering van lurasidon. Op eenzelfde wijze kunnen de alfablokkerende eigenschappen van bretylium die van lurasidon versterken, wat leidt tot problematische hypotensie.

Hypotensie en circulatoire collaps moeten met geschikte maatregelen worden behandeld. Adrenaline en dopamine mogen niet worden gebruikt, noch andere sympathicomimetica met een bèta-agonistische werking, aangezien bètastimulatie de hypotensie kan verergeren in geval van alfablokkade geïnduceerd door lurasidon. In geval van ernstige extrapiramidale symptomen moeten anticholinergica worden toegediend.

Een maagspoeling (na intubatie, als de patiënt bewusteloos is) en toediening van actieve kool met een laxermiddel moeten overwogen worden.

De kans op obtundatie, epileptische aanvallen of dystonische reactie van het hoofd en de nek na overdosering kan een risico vormen op aspiratie bij geïnduceerde emesis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, antipsychotica. ATC-code: N05AE05

Werkingsmechanisme

Lurasidon is een selectieve blokker van dopamine- en monoamine-effecten. Lurasidon bindt in grote mate aan dopaminerge D2- en serotonerge 5-HT_{2A}- en serotonerge 5-HT₇-receptoren met een sterke bindingsaffiniteit van respectievelijk 0,994, 0,47 en 0,495 nM. Het blokkeert ook α _{2c}- en α _{2a}-adrenerge receptoren met een bindingsaffiniteit van respectievelijk 10,8 en 40,7 nM. Lurasidon vertoont ook partieel agonisme bij de 5HT-1A-receptor met een bindingsaffiniteit van 6,38 nM. Lurasidon bindt niet aan histaminerge receptoren of muscarinereceptoren.

Het werkingsmechanisme van de minder actieve metaboliet van lurasidon ID-14283 is vergelijkbaar met dat van lurasidon.

Doses van lurasidon die varieerden van 9 tot 74 mg toegediend bij gezonde proefpersonen, leidden tot een dosisgebonden afname van de binding van ¹¹C-raclopride, een D2/D3-receptorligand, in de nucleus caudatus, het putamen en het striatum ventrale, waargenomen met positronenemissietomografie.

Farmacodynamische effecten

In de voornaamste klinische studies werd lurasidon toegediend in doses van 37-148 mg.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van lurasidon bij de behandeling van schizofrenie werd aangetoond in vijf multicenter, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken van 6 weken bij proefpersonen die voldeden aan de criteria van *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) voor schizofrenie. Doses van lurasidon waren variabel in de vijf onderzoeken en varieerden van 37 tot 148 mg lurasidon eenmaal daags. In de kortdurende onderzoeken werd het primaire werkzaamheidseindpunt gedefinieerd als de gemiddelde verandering in week 6 ten opzichte van de aanvangswaarde voor de totale scores van *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), een gevalideerde lijst met meerdere items die bestaat uit vijf factoren ter evaluatie van positieve symptomen, negatieve symptomen, ongeorganiseerde gedachten, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie. Lurasidon bleek een superieure werkzaamheid te hebben ten opzichte van placebo voor alle fase 3-onderzoeken (zie tabel 3). Lurasidon onderscheidde zich al vanaf dag 4 sterk van placebo. Bovendien was lurasidon superieur ten opzichte van placebo voor het vooraf vastgelegde secundaire eindpunt op de *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S)-schaal. Bovendien werd de werkzaamheid bevestigd in een secundaire analyse van de behandelingsrespons (gedefinieerd als een daling met $\geq 30\%$ ten opzichte van de aanvangsscore in de totale score van PANSS).

Tabel 3 Schizofrenieonderzoeken bij volwassenen: Totale score op de Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) - verandering van baseline tot week 6 - MMRM voor onderzoek D1050229, D1050231 en D1050233: Intent-to-Treat-analyseset

Onderzoeksstatistiek	Placebo	Lurasidondosis (b)				Actieve controle (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Onderzoek D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Gemiddelde aanvangswaarde (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS gemiddelde verandering (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Verskil in behandeling versus placebo						
Schatting (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-waarde	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Onderzoek D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Gemiddelde aanvangswaarde (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS gemiddelde verandering (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Verskil in behandeling versus placebo						
Schatting (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-waarde	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Onderzoek D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Gemiddelde aanvangswaarde (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS gemiddelde verandering (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Verskil in behandeling versus placebo						
Schatting (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-waarde	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapine 15 mg in onderzoek D1050231, quetiapine met verlengde afgifte (XR) 600 mg in onderzoek D1050233.

N is het aantal proefpersonen per modelschatting.

(b) p-waarden voor lurasidon versus placebo werden aangepast voor meerdere vergelijkingen. P-waarden voor olanzapine en quetiapine XR versus placebo werden niet aangepast.

In kortdurende studies werd geen consistente dosis-responscorrelatie waargenomen.

De onderhoudswerkzaamheid op lange termijn van lurasidon (37 tot 148 mg lurasidon eenmaal daags) werd aangetoond in een onderzoek van 12 maanden naar de niet-inferioriteit met quetiapine met verlengde afgifte (200 tot 800 mg eenmaal daags). Lurasidon was niet-inferieur ten opzichte van quetiapine verlengde afgifte in tijd tot relaps van schizofrenie. Bij lurasidon was er een kleine stijging in maand 12 ten opzichte van de aanvangswaarde voor lichaamsgewicht en *Body Mass Index* (gemiddelde (SD): respectievelijk 0,73 (3,36) kg en 0,28 (1,17) kg/m²) ten opzichte van quetiapine verlengde afgifte (respectievelijk 1,23 (4,56) kg en 0,45 (1,63) kg/m²). Over het algemeen had lurasidon een verwaarloosbaar effect op gewicht en andere metabole parameters, waaronder totaal cholesterol, triglyceriden en glucosespiegels.

In een langetermijnveiligheidsstudie werden klinisch stabiele patiënten behandeld met 37-111 mg lurasidon of risperidon 2-6 mg. In deze studie bedroeg het relapspercentage beschouwd over een periode van 12 maanden 20% voor lurasidon en 16% voor risperidon. Dit verschil benaderde, maar bereikte geen statistische significantie.

In een langdurende studie ontworpen om het aanhouden van het effect te onderzoeken, was lurasidon doeltreffender dan placebo in het handhaven van de symptoomcontrole en het vertragen van de relaps van schizofrenie. Na behandeling van een acute periode en stabilisatie gedurende minstens 12 weken met lurasidon werden patiënten dubbelblind gerandomiseerd naar voortzetting van behandeling met ofwel lurasidon ofwel placebo tot zij een relaps in symptomen van schizofrenie ervoeren. In de primaire analyse van de tijd tot relaps, waarbij patiënten die zich terugtrokken zonder relaps werden uitgesloten op moment van terugtrekking, vertoonden de patiënten die werden behandeld met lurasidon een significant langere periode tot relaps vergeleken met de patiënten behandeld met placebo ($p = 0,039$). De Kaplan-Meier-schattingen van de waarschijnlijkheid van relaps in week 28 bedroegen 42,2% voor lurasidon en 51,2% voor placebo. De waarschijnlijkheid van staken van de behandeling in week 28 te wijten aan welke oorzaak dan ook bedroeg 58,2% voor lurasidon en 69,9% voor placebo ($p=0,072$).

Pediatrische patiënten

Schizofrenie

De werkzaamheid van Latuda werd vastgesteld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 6 weken bij adolescenten (13 tot 17 jaar) die voldeden aan de DSM-IV-TR-criteria voor schizofrenie ($N=326$). De patiënten werden gerandomiseerd naar een van twee vaste doses Latuda (37 of 74 mg/dag) of placebo.

PANSS werd gebruikt als primair beoordelingsinstrument om klachten en verschijnselen van psychiatrische aandoeningen te beoordelen. Het belangrijkste secundaire instrument was CGI-S.

Voor beide dosisgroepen was Latuda superieur aan placebo voor het verlagen van PANSS- en CGI-S-scores in week 6. Gemiddeld bood de dosis van 74 mg/dag geen extra voordeel in vergelijking met de dosis van 37 mg/dag.

De resultaten van de primaire werkzaamheid worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4 Resultaten primaire werkzaamheid (totale PANSS-score) - verandering van baseline tot week 6 - MMRM voor het schizofrenieonderzoek D1050301 bij adolescenten: Intention-to-Treat Analyse

Studiecijfers	Placebo	Lurasidon dosis (a)	
		37 mg	74 mg
Studie D1050301	N=112	N=108	N=106

Studiecijfers	Placebo	Lurasidon dosis (a)	
		37 mg	74 mg
Gemiddelde baselinescore (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS Gemiddelde verandering (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Verskil in behandeling versus placebo			
Schatting (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-waarde	--	0,0006	0,0008

N is het aantal proefpersonen overeenkomstig de modelschatting

(a) de p--waarden voor lurasidon vs. placebo werden aangepast voor meerdere vergelijkingen

De verbeteringen in de CGI-S-scores in week 6 waren aanzienlijk anders dan placebo voor zowel de lurasidon 74 mg/dag ($-0,42 \pm 0,130$, aangepaste $p = 0,0015$) als lurasidon 37 mg/dag ($-0,47 \pm 0,130$, aangepaste $p = 0,0008$) behandelgroepen.

Er werd een 104 weken durende verlengingsstudie (studie D1050302) opgezet om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn van flexibel gedoseerd lurasidon (18,5, 37, 55,5 of 74 mg/dag) te evalueren bij pediatrische proefpersonen die in drie voorafgaande studies met verschillende indicaties een behandelingsperiode van 6 weken hadden voltooid. Hieronder worden alleen de resultaten voor 271 patiënten met schizofrenie die deelnamen aan onderzoek D1050301 weergegeven. Van deze proefpersonen voltooiden 186 (68,6%) 52 weken en 156 (57,6%) proefpersonen voltooiden 104 weken flexibele dosering met lurasidon 18,5 tot 74 mg/dag.

Voor proefpersonen die van het onderzoek D1050301 doorgingen, bedroeg de gemiddelde (95% BI) totale PANSS-score vanaf DB baseline -26,5 (-28,5, -24,5) bij Week 28 LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) bij Week 52 LOCF en -29,5 (-31,8, -27,3) bij Week 104 LOCF/post-OL-eindpunt, en de gemiddelde verandering (95% BI) ten opzichte van OL baseline was -9,2 (-11,1, -7,2) bij Week 28 LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) bij Week 52 LOCF en -12,2 (-14,5, -9,8) bij het LOCF/post-OL-eindpunt bij week 104.

Bipolaire depressie

De korte-termijn werkzaamheid van lurasidon is onderzocht in een 6 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra bij kinderen en adolescente patiënten (10-17 jaar) die voldeden aan de criteria van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vijfde editie (DSM-V) voor een ernstige depressieve episode die wordt geassocieerd met bipolaire stoornis type 1, met of zonder snelle stemmingswisselingen, en zonder psychotische kenmerken ($n=350$). Patiënten werden gerandomiseerd om een flexibele dosis lurasidon 18-74 mg eenmaal daags te ontvangen of een placebo.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was gedefinieerd als de gemiddelde verandering in de totale score vanaf baseline tot week 6 van de Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R). Het belangrijkste secundaire eindpunt was de score van de Clinical Global Impression - Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) depressiescore. Er werden statistisch belangrijke verschillen gevonden ten gunste van lurasidon ten opzichte van placebo voor deze eindpunten bij de gehele onderzochte populatie, beginnend in week 2 en behouden bij ieder onderzoeksbezoek tot het einde van het onderzoek. Er werd echter niet aan de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voldaan bij jongere patiënten (jonger dan 15 jaar). Aan placebo aangepaste kleinste-kwadratenmethode (LS, least squares) gemiddelde verandering (95% BI) vanaf baseline tot week 6 LOCF (last observation carried forward, laatst gemeten waarde telt als eindpunt) in de CDRS-R totaalscore was voor de lurasidongroep -1,8 (-5,6, 2,0) voor proefpersonen in de patiëntgroep 10- tot 14-jarigen, en was -8,6 (-12,4, -4,8) voor proefpersonen in de patiëntgroep 15- tot 17-jarigen (Tabel 5).

Het veiligheidsprofiel van lurasidon bij kinderen dat binnen dit korte-termijn onderzoek is meegenomen, komt over het algemeen overeen met het profiel dat is waargenomen bij behandelingen binnen de goedgekeurde indicatie bij volwassenen. Er zijn echter verschillen waargenomen in de

frequentie van de vaakst voorkomende bijwerkingen bij pediatrische patiënten, wat betreft misselijkheid (zeer vaak), diarree (vaak) en verminderde eetlust (vaak), in vergelijking met volwassenen (respectievelijk vaak, niet bekend, en soms).

Tabel 5 Bipolaire depressie pediatrisch onderzoek: Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) totaalscore en Clinical Global Impression-Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) depressiescore (Depressie) - verandering vanaf baseline tot week 6 - MMRM (mixed model repeated measures, gemengd model herhaalde metingen) voor onderzoek D1050326: Intent-to-Treat analyse-set

Parameters	Onderzoeksstatistiek	Placebo	Lurasidon dosis 18,5-74 mg (a) (b)
Primair eindpunt: CDRS-R totaalscore		N=170	N=173
	Baseline, gemiddelde (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	LS gemiddelde verandering (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Behandelingsverschil t.o.v. placebo		
	Schatting (SE; 95% BI)	--	-5,7 (1,39; -8,4 tot -3,0)
	p-waarde	--	< 0,0001
Belangrijkste secundaire eindpunt: CGI-BP-S depressiescore		N=170	N=173
	Baseline, gemiddelde (SD)	4,5	4,6
	LS gemiddelde verandering (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Behandelingsverschil t.o.v. placebo		
	Schatting (SE; 95% BI)	--	-0,44 (0,112; -0,66 to -0,22)
	p-waarde	--	< 0,0001

N is het aantal proefpersonen.

(a) p-waardes voor lurasidon t.o.v. placebo zijn aangepast voor meerdere vergelijkingen.

(b) Lurasidon doses van 18,5, 37, 55,5, 74 mg komen overeen met 20, 40, 60 en 80 hoeveelheden lurasidon hydrochloride.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lurasidon bereikt piekserumconcentraties na ongeveer 1-3 uur.

In een onderzoek naar het effect van voedsel stegen de gemiddelde C_{max} en AUC van lurasidon met respectievelijk ongeveer een factor 2-3 en 1,5-2 wanneer het met voedsel werd toegediend ten opzichte van de waarden die in nuchtere toestand werden waargenomen.

Distributie

Na toediening van 37 mg lurasidon bedroeg het gemiddelde, schijnbare distributievolume bij benadering 6.000 l. Lurasidon wordt in grote mate gebonden (~99%) aan serumeiwitten.

Biotransformatie

Lurasidon wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. De belangrijkste biotransformatieroutes zijn oxidatieve N-dealkylering, hydroxylering van norbornaanring en S-oxidatie.

Lurasidon wordt gemetaboliseerd in twee actieve metabolieten (ID-14283 en ID-14326) en twee niet-actieve metabolieten (ID-20219 en ID-20220). Lurasidon en zijn metabolieten ID-14283, ID-14326, ID-20219 en ID-20220 stemmen overeen met respectievelijk ongeveer 11,4, 4,1, 0,4, 24 en 11% van serumradioactiviteit.

CYP3A4 is het voornaamste enzym verantwoordelijk voor het metabolisme van de actieve metaboliet ID-14283. Lurasidon en zijn actieve metaboliet ID-14283 dragen beide bij aan het farmacodynamische effect ter hoogte van de dopaminerge en serotonerge receptoren.

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is lurasidon geen substraat van de enzymen CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP2E1.

Lurasidon vertoont *in vitro* geen directe of een zwakke remming (direct of tijdsafhankelijk) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) van de enzymen cytochroom P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4. Op basis van deze gegevens heeft lurasidon naar verwachting geen invloed op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1. Zie rubriek 4.5 voor de toediening van geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index die substraten zijn van CYP3A4.

Lurasidon is een *in-vitro*-substraat van de effluxtransporters P-gp en BCRP. Lurasidon is niet onderworpen aan actief opnametransport door OATP1B1 of OATP1B3.

Lurasidon is een remmer van P-gp, BCRP en OCT1 *in vitro* (zie rubriek 4.5). Lurasidon heeft naar verwachting geen klinisch relevante remmende werking op transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K of BSEP gebaseerd op *in-vitro*-gegevens.

Eliminatie

Na toediening van lurasidon was de eliminatiehalfwaardetijd 20-40 uur. Na orale toediening van een radioactief gelabelde dosis werd ongeveer 67% van de dosis teruggevonden in feces en 19% in urine. Urine bevatte meestal een aantal metabolieten met minimale renale excretie van de moederstof.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van lurasidon is dosisproportioneel binnen een totaal dagelijks dosisbereik van 18,5 mg tot 148 mg. Steady-stateconcentraties van lurasidon worden bereikt binnen 7 dagen na het instellen van lurasidon.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen

Beperkte gegevens zijn verzameld van gezonde proefpersonen ≥ 65 jaar. Uit de verzamelde gegevens werd een soortgelijke blootstelling verkregen als bij proefpersonen < 65 jaar. Een toename van blootstelling kan echter bij oudere proefpersonen worden verwacht als ze een nier- of leverfunctiestoornis hebben.

Leverfunctiestoornis

De serumconcentraties van lurasidon zijn hoger bij gezonde proefpersonen met een leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse A, B of C, waarbij de blootstelling steeg met respectievelijk een factor 1,5, 1,7 en 3.

Nierfunctiestoornis

De serumconcentraties van lurasidon zijn hoger bij gezonde proefpersonen met een lichte, matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis, waarbij de blootstelling steeg met respectievelijk een factor 1,5, 1,9 en 2,0. Proefpersonen met ESRD (CrCl < 15 ml/min) zijn niet onderzocht.

Geslacht

Er waren geen klinisch relevante verschillen tussen geslachten met betrekking tot de farmacokinetiek van lurasidon bij een populatiefarmacokinetische analyse van patiënten met schizofrenie.

Ras

Er waren geen klinisch relevante verschillen met betrekking tot de farmacokinetiek van lurasidon bij een populatiefarmacokinetische analyse van patiënten met schizofrenie. Het werd opgemerkt dat de blootstelling bij Aziatische proefpersonen 1,5 maal groter was dan bij blanke proefpersonen.

Roken

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken waarbij humane leverenzymen werden gebruikt, is lurasidon geen substraat voor CYP1A2; daarom heeft roken naar verwachting geen effect op de farmacokinetiek van lurasidon.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van lurasidon in pediatrische patiënten werd geëvalueerd bij 47 kinderen in de leeftijd 6-12 jaar en 234 adolescenten in de leeftijd 13-17 jaar. Lurasidon werd toegediend als lurasidon hydrochloride met een dagelijkse dosis van 20, 40, 80, 120 (6-17 jaar) of 160 mg (alleen 10-17 jaar) gedurende maximaal 42 dagen. Er was geen duidelijke correlatie tussen de verkregen serumblootstelling en leeftijd of lichaamsgewicht. De farmacokinetiek van lurasidon in pediatrische patiënten in de leeftijd 6-17 jaar was over het algemeen vergelijkbaar met die geobserveerd in volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Belangrijke bevindingen bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering met lurasidon waren centraalgemedieerde endocriene veranderingen als gevolg van stijgingen van serumprolactine bij ratten, honden en apen. Hoge serumprolactinespiegels bij langdurig onderzoek met herhaalde dosering bij vrouwtjesratten werden geassocieerd met effecten op botten, bijniere en voortplantingsweefsels. Bij een langdurig onderzoek met herhaalde dosering bij honden werden hoge serumprolactinespiegels geassocieerd met effecten op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsweefsels.

Bij ratten had lurasidon geen effect op de mannelijke en vrouwelijke voortplanting bij orale doses van respectievelijk 150 en 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydrochloride of op de vroege embryonale ontwikkeling bij een orale dosis van 15 mg/kg/dag lurasidonhydrochloride.

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwtjesratten leidde tot een langere oestruscyclus en uitgestelde copulatie bij $\geq 1,5$ mg/kg/dag lurasidonhydrochloride, terwijl de copulatie- en vruchtbaarheidsindices alsook de aantallen van corpora lutea, implantaties en levende foetussen afgenomen waren bij 150 mg/kg/dag lurasidonhydrochloride. Deze effecten waren het gevolg van de hyperprolactinemie na behandeling met lurasidon, die invloed had op de oestruscyclus en het copulatiegedrag alsook op het behoud van het corpus luteum bij de vrouwtjesratten, wat leidde tot een afname van implantatie en van het aantal levende foetussen. Deze prolactinegerelateerde effecten worden niet als relevant beschouwd voor de voortplanting van de mens.

Een enkele dosis van 10 mg/kg lurasidonhydrochloride bij drachtige ratten leidde tot blootstelling van de foetus. In een dosisbepalend onderzoek bij drachtige ratten leidde 150 mg/kg/dag lurasidonhydrochloride tot groeiachterstand bij de foetus zonder teratogeniciteitsverschijnselen. Lurasidon was niet teratogeen bij ratten of konijnen bij een blootstelling die vergelijkbaar is met of lager is dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (148 mg lurasidon).

In het definitieve onderzoek naar de toxiciteit bij jonge ratten werd geen verhoogde gevoeligheid van jonge dieren waargenomen voor aan lurasidon gerelateerde effecten op het lichaamsgewicht, de voedselconsumptie en klinische observaties, maar werden soortgelijke effecten als bij volwassen ratten waargenomen (vertraging van de groei en ontwikkeling en hyperprolactinemie). Hyperactiviteit die tijdens de periode na de behandeling zichtbaar was bij ≥ 3 mg/kg/dag, is ook gemeld voor andere D2-receptorantagonisten. Bij de nakomelingen van jonge ratten die eerder werden behandeld met ≥ 30 mg/kg/dag werden een iets lager geboortegewicht en lichaamsgewicht/gewichtstoename tijdens de postnatale periode waargenomen. Bij de NOAEL van 3 mg/kg/dag waren de blootstellingen van lurasidon en de meeste metabolieten bij adolescenten van 13 jaar of ouder lager dan die bij de aanbevolen klinische dosis.

Lurasidon werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Lurasidon was niet genotoxisch bij diverse testen. Tumoren van de borstklieren en/of de hypofyse werden waargenomen in onderzoeken naar carcinogeniciteit bij muizen en ratten en zijn hoogst waarschijnlijk het gevolg van de verhoogde prolactinespiegels in het bloed. Deze bevindingen komen vaak voor bij knaagdieren behandeld met antipsychotica met een remmende werking op dopamine D2 en worden beschouwd als specifieke bevindingen voor knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Latuda 18,5 mg filmomhulde tabletten

Kern

Mannitol (E 421)

Zetmeel, voorgegelatineerd

Natriumcroscarmellose (E468)

Hypromellose 2910 (E 464)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Omhulsel van de tablet

Hypromellose 2910 (E 464)

Titaandioxide (E 171)

Macrogol 8000

Carnaubawas (E 903)

Latuda 37 mg filmomhulde tabletten

Kern

Mannitol (E 421)

Zetmeel, voorgegelatineerd

Natriumcroscarmellose (E 468)

Hypromellose 2910 (E 464)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Omhulsel van de tablet

Hypromellose 2910 (E 464)

Titaandioxide (E 171)

Macrogol 8000

Carnaubawas (E 903)

Latuda 74 mg filmomhulde tabletten

Kern

Mannitol (E 421)

Zetmeel, voorgegelatineerd

Natriumcroscarmellose (E 468)
Hypromellose 2910 (E 464)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Omhuulsel van de tablet

Hypromellose 2910 (E 464)
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 8000
IJzeroxide, geel (E 172)
Indigotine (E 132)
Carnaubawas (E 903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 of 98 x 1 tablet in aluminium/aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Latuda 18,5 mg filmomhulde tablet
EU/1/14/913/001-007

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

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2014

Datum van laatste verlenging: 14 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Latuda 18,5 mg filmomhulde tabletten
lurasidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 18,6 mg lurasidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 x 1 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Latuda 18.5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latuda 18,5 mg tabletten
lurasidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Angelini Pharma S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Latuda 37 mg filmomhulde tabletten
lurasidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 37,2 mg lurasidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 x 1 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Latuda 37 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latuda 37 mg tabletten
lurasidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Angelini Pharma S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Latuda 74 mg filmomhulde tabletten
lurasidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 74,5 mg lurasidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 x 1 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Latuda 74 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latuda 74 mg tabletten
lurasidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Angelini Pharma S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Latuda 18,5 mg filmomhulde tabletten

Latuda 37 mg filmomhulde tabletten

Latuda 74 mg filmomhulde tabletten

lurasidon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Latuda en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Latuda en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Latuda bevat de werkzame stof lurasidon en behoort tot een groep geneesmiddelen die antipsychotische geneesmiddelen worden genoemd. Het wordt gebruikt om verschijnselen van schizofrenie te behandelen bij volwassenen (van 18 jaar en ouder) en jongeren van 13-17 jaar. Lurasidon oefent een werking uit door het blokkeren van de receptoren in de hersenen waar de stoffen dopamine en serotonine aan binden. Dopamine en serotonine zijn neurotransmitters (stoffen die toelaten dat de zenuwcellen met elkaar communiceren) die betrokken zijn bij de verschijnselen van schizofrenie. Door hun receptoren te blokkeren, helpt lurasidon de activiteit van de hersenen te normaliseren en verschijnselen van schizofrenie te verminderen.

Schizofrenie is een aandoening met verschijnselen als dingen horen, zien of voelen die er niet zijn, waangedachten, ongewone achterdocht, teruggetrokken gedrag, onsamenhangende spraak en gedrag, en emotionele vervlakking. Personen met deze aandoening kunnen zich ook depressief, angstig, schuldig of gespannen voelen. Dit geneesmiddel wordt gebruikt om uw verschijnselen van schizofrenie te verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U neemt geneesmiddelen in die invloed kunnen hebben op het gehalte aan lurasidon in uw bloed, zoals:
 - geneesmiddelen voor schimmelinfecties, zoals itraconazol, ketoconazol (behalve als shampoo), posaconazol of voriconazol
 - geneesmiddelen voor een infectie, zoals het antibioticum claritromycine of telitromycine
 - geneesmiddelen voor hiv-infecties, zoals cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir
 - geneesmiddelen bij chronische leverontsteking zoals boceprevir en telaprevir
 - nefazodon, een geneesmiddel voor depressie

- rifampicine, een geneesmiddel voor tuberculose
- geneesmiddelen voor epileptische aanvallen, zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel tegen depressie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het kan enkele dagen of zelfs weken duren vooraleer dit geneesmiddel ten volle werkt. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over dit geneesmiddel.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, of tijdens de behandeling, vooral als u:

- zelfmoordgedachten of –gedrag heeft
- de ziekte van Parkinson of dementie heeft
- in het verleden gediagnosticeerd bent met een aandoening waarvan de verschijnselen bestaan uit hoge temperatuur en spierstijfheid (ook bekend als het neuroleptisch maligne syndroom) of als u ooit spierstijfheid, beven of bewegingsproblemen (extrapiramidale verschijnselen) heeft gehad of abnormale bewegingen van de tong of het gezicht (tardieve dyskinesie). U dient zich ervan bewust te zijn dat deze aandoeningen kunnen worden veroorzaakt door dit geneesmiddel
- een hartaandoening heeft of een behandeling voor een hartaandoening ondergaat waardoor u gevoelig bent voor een lage bloeddruk of als u een voorgeschiedenis in de familie heeft van onregelmatige hartslag (met inbegrip van QT-verlenging)
- een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen (insulten) of epilepsie heeft
- een voorgeschiedenis heeft van bloedstolsels, of als iemand anders in uw familie een voorgeschiedenis heeft van bloedstolsels, aangezien geneesmiddelen voor schizofrenie in verband zijn gebracht met de vorming van bloedstolsels
- vergrote borsten bij mannen (gynaecomastie), melkachtige vochtverlies uit de tepels (galactorrhea), wegblijven van menstruatie (amenorroe) of erectiestoornissen heeft
- diabetes of gevoeligheid voor diabetes heeft
- een verminderde nierfunctie heeft
- een verminderde leverfunctie heeft
- in gewicht bent toegenomen
- een plotse daling van uw bloeddruk heeft wanneer u rechtop staat, wat flauwvallen kan veroorzaken
- opioïdenverslaving (behandeld met buprenorfine) of ernstige pijn (behandeld met opioïden) of depressie of andere aandoeningen die worden behandeld met antidepressiva. Het gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met Latuda kan leiden tot het serotoninesyndroom, een aandoening die levensbedreigend kan zijn (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Heeft u een van deze aandoeningen, neem dan contact op met uw arts omdat hij/zij dan mogelijk uw dosis zal willen aanpassen, u nauwlettender zal willen controleren of de behandeling met Latuda zal willen stoppen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen onder de 13 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Latuda nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is vooral belangrijk als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen die ook een werking uitoefenen in de hersenen, aangezien hun effecten op een negatieve manier de effecten van Latuda op uw hersenen kunnen versterken
- geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen, aangezien dit geneesmiddel ook de bloeddruk kan verlagen
- geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson en het rustelozebenenensyndroom (bijvoorbeeld levodopa), aangezien dit geneesmiddel de effecten daarvan kan verminderen

- geneesmiddelen die ergotalkaloïde derivaten bevatten (worden gebruikt om migraine te behandelen) en andere geneesmiddelen, waaronder terfenadine en astemizol (worden gebruikt om hooikoorts en andere allergische aandoeningen te behandelen), cisapride (wordt gebruikt om spijsverteringsproblemen te behandelen), pimozone (wordt gebruikt om psychiatrische ziektes te behandelen), kinidine (wordt gebruikt om hartaandoeningen te behandelen), bepridil (wordt gebruikt om pijn op de borst te behandelen)
- geneesmiddelen die buprenorfine (gebruikt voor de behandeling van opioïdenverslaving) of opioïden (gebruikt voor de behandeling van ernstige pijn) bevatten, of antidepressiva zoals moclobemide, tranylcypromine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, doxepine of trimipramine. Deze geneesmiddelen kunnen een wisselwerking hebben met Latuda en u kunt verschijnselen ervaren zoals onvrijwillige, ritmische samentrekkingen van spieren, waaronder de spieren voor beweging van het oog, onrust, hallucinaties, coma, overmatig zweten, beven, overdreven reflexen, verhoogde spierspanning, lichaamstemperatuur boven de 38 °C. Neem contact op met uw arts als u dergelijke verschijnselen ervaart.

Vertel het uw arts als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, omdat uw arts misschien de dosis van dat geneesmiddel tijdens de behandeling met Latuda moet veranderen.

De volgende geneesmiddelen kunnen het gehalte van lurasidon in uw bloed verhogen:

- diltiazem (om hoge bloeddruk te behandelen)
- erytromycine (om infecties te behandelen)
- fluconazol (om schimmelinfecties te behandelen)
- verapamil (om hoge bloeddruk of pijn op de borst te behandelen).

De volgende geneesmiddelen kunnen het gehalte van lurasidon in uw bloed verlagen:

- amprenavir, efavirenz, etravirine (om een hiv-infectie te behandelen)
- aprepitant (om misselijkheid en braken te behandelen)
- armodafinil, modafinil (om slaperigheid te behandelen)
- bosentan (om hoge bloeddruk of zweren aan de vingers te behandelen)
- nafcilline (om infecties te behandelen)
- prednison (om ontstekingsziektes te behandelen)
- rufinamide (om epileptische aanvallen te behandelen).

Vertel het uw arts als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, omdat uw arts dan mogelijk uw dosis van Latuda zal veranderen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Alcohol moet worden vermeden wanneer u dit geneesmiddel gebruikt, omdat alcohol een versterkend, negatief effect heeft.

Drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Grapefruit (pompelmoes) kan invloed hebben op de manier waarop dit geneesmiddel werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet innemen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts daarmee akkoord ging.

Als uw arts beslist dat het mogelijke voordeel van behandeling tijdens de zwangerschap het mogelijke risico voor uw ongeboren baby rechtvaardigt, zal uw arts uw baby na de geboorte nauwlettend controleren, omdat de volgende verschijnselen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die lurasidon in het laatste trimester (de laatste drie maanden) van hun zwangerschap hebben gebruikt:

- rillen, spierstijfheid en/of spierzwakte, slaperigheid, onrust/opgewondenheid, ademhalingsproblemen en voedingsproblemen.

Als uw baby een van deze verschijnselen krijgt, moet u contact opnemen met uw arts.

Het is niet bekend of lurasidon in de moedermelk terechtkomt. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Slaperigheid, duizeligheid en problemen met het gezichtsvermogen kunnen optreden tijdens de behandeling met dit geneesmiddel (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen). U mag pas voertuigen besturen, fietsen of machines gebruiken als u weet dat dit geneesmiddel geen negatief effect op u heeft.

Latuda bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw dosis wordt bepaald door uw arts en kan afhankelijk zijn van:

- hoe goed u op een dosis reageert
- of u sommige andere geneesmiddelen gebruikt (zie rubriek 2, Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?)
- of u nier- of leverproblemen heeft.

Volwassenen (van 18 jaar en ouder)

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per dag 37 mg.

De dosis kan door uw arts worden verhoogd of verlaagd binnen het binnen het dosisbereik van 18,5 mg tot 148 mg per dag. De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 148 mg eenmaal per dag.

Jongeren van 13 -17 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal per dag 37 mg lurasidon.

De dosis kan door uw arts worden verhoogd of verlaagd binnen het binnen het dosisbereik van 37 tot 74 mg per dag. De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 74 mg.

Hoe neemt u dit middel in?

Slik uw tablet(ten) in zijn (hun) geheel door met water om de bittere smaak te verdoezelen. U moet uw dosis regelmatig, elke dag op hetzelfde tijdstip van de dag innemen, zodat het gemakkelijker is om eraan te denken. U moet dit geneesmiddel met voedsel of meteen na een maaltijd innemen, omdat dit het lichaam helpt bij de opname van het geneesmiddel en zodat het beter werkt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van dit geneesmiddel heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u last heeft van slaperigheid, vermoeidheid, abnormale bewegingen van het lichaam, problemen met staan en lopen, duizeligheid als gevolg van lage bloeddruk, en een abnormale hartslag.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u één dosis heeft overgeslagen, neemt u uw volgende dosis op de dag na de overgeslagen dosis. Als u twee of meer doses heeft overgeslagen, neem dan contact op met uw arts.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van dit geneesmiddel, verliest u de effecten van het geneesmiddel. U mag niet met dit geneesmiddel stoppen, tenzij uw arts u dat vertelt, omdat dan uw verschijnselen opnieuw kunnen optreden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt, **neem dan onmiddellijk contact op met een arts**:

- een ernstige allergische reactie in de vorm van koorts, opgezwollen mond, gezicht, lip of tong, kortademigheid, jeuk, huiduitslag en soms een daling van de bloeddruk. (overgevoeligheid). Deze reacties worden vaak waargenomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- een ernstige huiduitslag met blaarvorming op de huid, mond, ogen en geslachtsdelen (Stevens-Johnson-syndroom). Hoe vaak deze reactie wordt waargenomen is onbekend
- koorts, zweten, spierstijfheid en verminderd bewustzijn. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening genaamd neuroleptisch maligne syndroom. Deze reacties worden zelden gezien (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- bloedstolsels in de aderen, voornamelijk in de benen (verschijnselen kunnen een zwelling, pijn en roodheid van het been zijn), die zich door de bloedvaten kunnen verplaatsen naar de longen, waar ze pijn op de borst en ademhalingsproblemen kunnen veroorzaken. Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

Ook de volgende bijwerkingen kunnen optreden bij volwassenen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- gevoel van rusteloosheid en niet kunnen blijven stilzitten
- misselijkheid
- slapeloosheid.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- parkinsonisme: dit is een medische term die vele verschijnselen omschrijft die bestaan uit meer speekselafscheiding of een waterige mond, kwijlen, spiersamentrekkingen bij het buigen van de ledematen, langzame, verminderde of verstoorde bewegingen van het lichaam, geen gezichtsuitdrukking, stramme spieren, stijve nek, spierstijfheid, kleine, schuifelende, gehaaste stappen en geen normale armbewegingen bij het lopen, aanhoudend knipperen met de ogen als reactie op het tikken tegen het voorhoofd (een abnormale reflex)
- spraakproblemen, ongewone spierbewegingen; een verzameling van verschijnselen die men extrapiramidale verschijnselen (EPS) noemt en die gewoonlijk gepaard gaan met ongewone, doelloze, onwillekeurige spierbewegingen
- snelle hartslag
- verhoogde bloeddruk
- duizeligheid
- spierspasmen en spierstijfheid
- braken
- diarree
- rugpijn
- uitslag en jeuk
- spijsverteringsproblemen
- droge mond of overmatig speeksel
- buikpijn
- slaperigheid, vermoeidheid, onrust en angstig zijn
- gewichtstoename
- stijging in creatinefosfokinase (een enzym in de spieren) waargenomen in bloedtesten
- stijging in creatinine (een stof die de nierfunctie aangeeft) waargenomen in bloedtesten.

- verminderde eetlust.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- onduidelijke spraak
- nachtmerries
- slikproblemen
- geïrriteerde maagwand
- plotseling gevoel van angst
- stuiptrekkingen (convulsies)
- pijn op de borst
- spierpijn
- tijdelijk verlies van bewustzijn
- duizeligheid
- abnormale zenuwimpulsen in het hart
- langzame hartslag
- gewrichtspijn
- problemen bij het lopen
- stijve houding
- verhoogd prolactinegehalte in het bloed, verhoogd glucosegehalte in het bloed (bloedsuikerspiegel), verhoogde waarden voor sommige leverenzymen, waargenomen in bloedtesten
- daling van de bloeddruk bij het rechtop gaan staan, wat kan leiden tot flauwvallen
- verkoudheid
- opvliegers
- wazig zien
- zweten
- pijn bij het plassen
- oncontroleerbare bewegingen van mond, tong en ledematen (tardieve dyskinesie)
- laag natriumgehalte in het bloed, wat kan leiden tot vermoeidheid, verwardheid, spiertrillingen, insulten en coma (hyponatriëmie)
- gebrek aan energie (lethargie)
- gasvorming (flatulentie)
- nekpijn
- erectieproblemen
- pijnlijke of geen menstruatie
- verlaagde aantallen rode bloedcellen (die zuurstof door het lichaam transporteren).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- rhabdomyolyse, dat is de afbraak van spiervezels waardoor de inhoud van de spiervezels (myoglobine) vrijkomt in de bloedsomloop, wat zich uit als spierpijn, braken, verward zijn, een abnormale hartslag en abnormaal hartritme, en mogelijk donkere urine
- verhoogde eosinofielenwaarde (een type witte bloedcel)
- zwelling onder het huidoppervlak (angio-oedeem).
- zichzelf opzettelijk verwonden
- beroerte (cerebrovasculair accident of CVA)
- nierfalen
- verlaagde aantallen witte bloedcellen (die infecties bestrijden)
- pijnlijke borsten, melkafscheiding uit de borsten
- plotseling overlijden.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- verlaagde aantallen van een bepaalde groep witte bloedcellen (neutrofielen)
- slaapstoornissen

- pasgeboren baby's kunnen het volgende vertonen: onrust/opgewondenheid, verhoogde of verlaagde spierspanning, beven, slaperigheid, ademhalings- of voedingsproblemen
- abnormaal vergrote borsten.

Bij oudere personen met dementie is een enigszins groter aantal gevallen van overlijden gemeld bij patiënten die geneesmiddelen innemen voor schizofrenie in vergelijking met personen die deze geneesmiddelen niet innemen.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij jongeren tot 18 jaar:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- gevoel van rusteloosheid en niet stil kunnen zitten
- hoofdpijn
- slaperigheid
- misselijkheid.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde of verhoogde eetlust
- abnormale dromen
- slaapproblemen, spanning, onrust, angst en prikkelbaarheid
- lichamelijke zwakte, vermoeidheid
- depressie
- psychotische stoornis: dit is een medische term die vele psychische aandoeningen beschrijft die abnormaal denken en abnormale waarneming veroorzaken; mensen met psychosen verliezen contact met de werkelijkheid
- klachten van schizofrenie, dit is een erge ziekte met psychoses waarbij u dingen kunt horen, zien of voelen die er niet zijn
- aandachtsproblemen
- duizeligheid
- abnormale onvrijwillige bewegingen (dyskinesie)
- abnormale spierspanning, met inbegrip van torticollis en onvrijwillige omhoog rollen van de ogen
- parkinsonisme: dit is een medische term die veel verschillende verschijnselen omvat, waaronder een toename van de speekselafscheiding of een waterige mond, kwijlen, schokken bij het buigen van de ledematen, langzame, verminderde of aangetaste lichaamsbewegingen, geen gezichtsuitdrukking, gespannen spieren, stijve nek, spierstijfheid, kleine, schuifelende, haastige stappen en geen normale armbewegingen tijdens het lopen, aanhoudend knipperen als reactie op het tikken op het voorhoofd (een abnormale reflex)
- snelle hartslag
- moeite met het legen van de darmen (obstipatie)
- droge mond of te veel speeksel
- braken
- zweten
- spierstijfheid
- erectieproblemen
- verhoogde creatinefosfokinase (een enzym in de spieren) bij bloedonderzoek
- verhoogd gehalte prolactine (een hormoon) bij bloedonderzoek
- gewichtstoename of -verlies.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- overgevoeligheid
- verkoudheid, ontsteking van keel en neus
- verminderde activiteit van de schildklier, ontsteking van de schildklier
- agressief gedrag, impulsief gedrag
- u heeft nergens zin in en minder emoties (apathie)

- verwarde toestand
- depressieve stemming
- scheiding van normale mentale processen (dissociatie)
- hallucinatie (dingen zien of horen)
- moordzuchtige gedachten
- slaapproblemen
- verhoogd of verminderd seksueel verlangen
- gebrek aan energie
- veranderingen in psychische toestand
- obsessieve gedachten
- gevoel van acute en verlamme angsten (paniekaanval)
- onvrijwillige bewegingen die geen enkel doel dienen (psychomotorische hyperactiviteit)
- hyperactiviteit van de spieren (hyperkinesie), onvermogen om te rusten (rusteloosheid)
- oncontroleerbare drang om benen te bewegen (restless legs-syndroom), oncontroleerbare bewegingen van mond, tong en ledematen (tardieve dyskinesie)
- slaapstoornissen
- suïcidale gedachten
- abnormaal denken
- gebrek aan evenwicht (duizeligheid)
- verandering van smaakzin
- geheugenstoornis
- abnormale huidsensatie (paresthesie)
- gevoel van strakke band om het hoofd (spanningshoofdpijn), migraine
- moeilijk kunnen focussen van de ogen, wazig zien
- verhoogde gehoorgevoeligheid
- hartkloppingen, veranderingen in het hartritme
- dalen van de bloeddruk tijdens het overvloedig komen, wat kan leiden tot flauwvallen
- verhoogde bloeddruk
- pijn in of last van de buik
- afwezigheid van of gebrek aan afscheiding van speeksel
- diarree
- spijsverteringsproblemen
- droge lippen
- kiespijn
- gedeeltelijke of volledige afwezigheid van haar, abnormale haargroei
- uitslag, galbulten
- spierkrampen en -stijfheid, spierpijn
- gewrichtspijn, pijn in armen en benen, pijn in de kaak
- aanwezigheid van bilirubine in urine, aanwezigheid van eiwitten in urine, een marker van de nierfunctie
- pijn bij of moeite met plassen, vaak plassen, nieraandoening
- seksuele disfunctie
- ejaculatieproblemen
- abnormale borstvergroting, borstpijn, melkafscheiding uit de borsten
- uitblijvende of onregelmatige menstruatie
- ongecontroleerde geluiden en bewegingen maken (het syndroom van Gilles de la Tourette)
- rillingen
- problemen met lopen
- malaise
- pijn op de borst
- koorts
- opzettelijke overdosis

- effecten op de schildklierfunctie, verhoogd cholesterolgehalte, verhoogd triglyceridgehalte, verlaagd high density lipoproteïne, verlaagd low density lipoproteïne, alle waargenomen bij bloedonderzoek
- verhoogde bloedglucosewaarde (glucose), verhoogde bloedinsulinewaarde, toename van bepaalde leverenzymen (een marker van de leverfunctie), alle waargenomen bij bloedonderzoek
- verhoogd of verlaagd testosterongehalte, verhoogd gehalte schildklierstimulerend hormoon, beide waargenomen bij bloedonderzoek
- veranderingen in het electrocardiogram
- verlaagd hemoglobinegehalte, verminderd aantal witte bloedcellen (die infectie bestrijden) waargenomen bij bloedonderzoek.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lurasidon.
Elke 18,5 mg tablet bevat lurasidonhydrochloride, overeenkomend met 18,6 mg lurasidon.
Elke 37 mg tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 37,2 mg lurasidon.
Elke 74 mg tablet bevat lurasidonhydrochloride overeenkomend met 74,5 mg lurasidon.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, voorgegelatineerd zetmeel, natriumcroscarmellose, hypromellose 2910, magnesiumstearaat (E 470b), titaandioxide (E171), macrogol, geel ijzeroxide (E172) (aanwezig in tabletten van 74 mg), indigotine (E132) (aanwezig in tabletten van 74 mg) en carnaubawas (E903).

Hoe ziet Latuda eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Latuda 18,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, filmomhulde, ronde tabletten met “LA” erop gegraveerd
- Latuda 37 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, filmomhulde, ronde tabletten met “LB” erop gegraveerd
- Latuda 74 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgroene, filmomhulde, ovale tabletten met “LD” erop gegraveerd.

Latuda filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingsgrootten met 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 of 98 x 1 filmomhulde tablet in aluminium/aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rome - Italië

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.