

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 18,5 mg comprimate filmate
Latuda 37 mg comprimate filmate
Latuda 74 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Latuda 18,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 18,6 mg lurasidonă.

Latuda 37 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 37,2 mg lurasidonă.

Latuda 74 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 74,5 mg lurasidonă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Latuda 18,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 6 mm, inscripționate cu „LA”.

Latuda 37 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 8 mm, inscripționate cu „LB”.

Latuda 74 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare verde deschis, cu dimensiunea de 12 mm x 7 mm, inscripționate cu „LD”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Latuda este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani sau mai mare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială recomandată este lurasidonă 37 mg o dată pe zi. Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Este eficace într-un interval de doze între 37 și 148 mg o dată pe zi. Creșterea dozei trebuie să se efectueze ținând cont de opinia medicului și de răspunsul clinic observat. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 148 mg.

Pacienții tratați cu doze mai mari de 111 mg o dată pe zi, care întrerup tratamentul lor pentru mai mult de trei zile ar trebui să reînceapă tratamentul cu doza de 111 mg o dată pe zi care va fi crescută până la

doza optimă. Pentru toate celelalte doze pacienții pot reîncepe administrarea cu doza lor inițială, fără a fi nevoie de creșterea dozei inițiale.

Copii și adolescenți

Doza inițială recomandată este lurasidonă 37 mg o dată pe zi. Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Este eficace într-un interval de doze între 37 și 74 mg o dată pe zi. Creșterea dozei trebuie să se efectueze ținând cont de opinia medicului și de răspunsul clinic observat. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 74 mg. La copii, lurasidona ar trebui prescrisă de un expert în psihiatrie pediatrică.

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor medicamentoase

Se recomandă o doză inițială de 18,5 mg, iar doza maximă de lurasidonă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de lurasidonă în asociere cu inductori slabi și moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5). Pentru inhibitori și inductori puternici ai CYP3A4, vezi pct. 4.3.

Schimbarea medicamentelor antipsihotice

Din cauza profilurilor farmacodinamice și farmacocinetice diferite ale medicamentelor antipsihotice, atunci când schimbarea la alt medicament antipsihotic este considerată adecvată din punct de vedere medical, este necesar ca aceasta să se realizeze sub supravegherea unui clinician.

Pacienți vârstnici

Recomandările cu privire la doze pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală ($Cl_{Cr} \geq 80$ ml/min) sunt aceleași ca pentru adulții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici pot avea funcția renală scăzută, ar putea fi necesară ajustarea dozei în funcție de starea funcției renale (vezi „Insuficiență renală” mai jos).

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici tratați cu doze mai mari de lurasidonă. Nu sunt disponibile date la pacienții vârstnici tratați cu 148 mg lurasidonă. Este necesară prudență la tratarea pacienților ≥ 65 ani cu doze mai mari de lurasidonă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 30 și < 50 ml/min), insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} > 15$ și < 30 ml/min) boală renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min), doza inițială recomandată este 18,5 mg, iar doza maximă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi. Lurasidona nu trebuie utilizată la pacienți cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh clasa B) și severă (Child Pugh clasa C). Doza inițială recomandată este 18,5 mg. Doza maximă zilnică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu trebuie să depășească 74 mg, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să depășească 37 mg o dată pe zi.

Mod de administrare

Latuda comprimate filmate se administrează pe cale orală, o dată pe zi, în timpul mesei.

Dacă se administrează în afara meselor, se anticipează că expunerea la lurasidonă va fi semnificativ mai scăzută comparativ cu administrarea în timpul mesei (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Latuda trebuie înghițite întregi, pentru a masca gustul amar. Comprimatele de Latuda trebuie administrate în fiecare zi la aceeași oră, pentru a ajuta complianța la tratament.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) și de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului poate apărea după câteva zile până la câteva săptămâni. În această perioadă pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.

Comportament suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în bolile psihotice și, în unele cazuri, a fost raportată la scurt timp după începerea tratamentului cu antipsihotice sau după schimbarea la un astfel de tratament. Tratamentul antipsihotic trebuie însoțit de supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

Boala Parkinson

Dacă sunt prescrise pacienților cu boala Parkinson, medicamentele antipsihotice pot exacerba simptomele bolii Parkinson subiacente. Prin urmare, medicii trebuie să analizeze riscurile comparativ cu beneficiile atunci când prescriu lurasidonă pacienților cu boala Parkinson.

Simptome extrapiramidale (SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu reacții adverse extrapiramidale, incluzând rigiditate, tremor, facies cu aspect de mască, distonii, hipersalivație, poziție încovoiată și mers anormal. În cadrul studiilor clinice placebo controlate, efectuate la pacienți adulți cu schizofrenie, a existat o incidență crescută a SEP după tratamentul cu lurasidonă comparativ cu administrarea placebo.

Dischinezie tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive, caracterizată prin mișcări involuntare ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare întreruperea administrării tuturor antipsihoticelor, inclusiv a lurasidonei.

Tulburări cardiovasculare/prelungirea intervalului QT

Este necesară prudență în cazul în care lurasidona este prescrisă la pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, hipokaliemie și în cazul utilizării concomitente a altor medicamente despre care se consideră că prelungesc intervalul QT.

Crize convulsive

Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau alte boli care ar putea coborî pragul convulsivant.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

S-a raportat că, în timpul administrării de lurasidonă poate apărea sindromul neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă, stare de conștiență modificată și valori crescute ale creatinfosfokinazei serice. Semnele suplimentare pot include mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea lurasidonei.

Pacienți vârstnici cu demență

Lurasidona nu a fost studiată la pacienții vârstnici cu demență.

Mortalitate globală

În cadrul unei metaanalize efectuate cu 17 studii clinice controlate, pacienții vârstnici cu demență tratați cu alte antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol, olanzapină și quetiapină au prezentat un risc crescut de mortalitate comparativ cu placebo.

Accident vascular cerebral

În cadrul studiilor clinice randomizate, placebo controlate, efectuate la persoane cu demență cu unele antipsihotice atipice, incluzând risperidonă, aripiprazol și olanzapină, s-a observat un risc de reacții adverse vasculare cerebrale de aproximativ 3 ori mai mare. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte antipsihotice și nici pentru alte grupe de pacienți. Lurasidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții vârstnici cu demență care prezintă factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Tromboembolie venoasă

Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă (TEV) la utilizarea medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice se prezintă adesea cu factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu lurasidonă și trebuie luate măsuri profilactice.

Hiperprolactinemie

Lurasidona crește valorile prolactinemiei din cauza antagonismului față de receptorii D2 ai dopaminei. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele valorilor ridicate ale prolactinei, cum sunt ginecomastia, galactoreea, amenoreea și disfuncția erectilă. Pacientului trebuie să i se recomande să solicite asistență medicală în cazul în care prezintă orice semne și simptome.

Creștere ponderală

S-a observat o creștere ponderală la utilizarea antipsihoticelor atipice. Se recomandă monitorizarea clinică a greutateii.

Hiperglicemie

Au fost raportate cazuri rare de reacții adverse legate de glicemie, de exemplu creșterea glicemiei, în cadrul studiilor clinice efectuate cu lurasidonă. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc de apariție a diabetului zaharat.

Hipotensiune arterială ortostatică/sincopă

Lurasidona poate determina hipotensiune arterială ortostatică, posibil din cauza antagonismului față de receptorii α 1-adrenergici. Trebuie luată în considerare monitorizarea semnelor vitale ortostatice la pacienții predispuși la hipotensiune arterială.

Interacțiunea cu sucul de grepfrut

Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă (vezi pct. 4.5).

Sindromul serotoninergic

Administrarea concomitentă a Latuda și a altor medicamente serotoninergice, cum sunt buprenorfină/opioide, inhibitori de MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (SNRI) sau antidepressive triciclice poate determina apariția sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).

Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special la inițierea tratamentului și la creșterea dozei.

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale statusului mental, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastro-intestinale.

Dacă există suspiciuni de sindrom serotoninergic, se va lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Având în vedere efectele primare ale lurasidonei asupra sistemului nervos central, lurasidona trebuie utilizată cu prudență în asociere cu alte medicamente care acționează la nivel central și cu alcoolul etilic.

Se recomandă prudență în cazul prescrierii lurasidonei în asociere cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, de exemplu antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) și antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), unele antihistaminice, unele antipsihotice diferite și unele medicamente antimalarie (de exemplu meflochină).

Latuda va fi utilizat cu precauție atunci când se administrează concomitent cu altor medicamente serotoninergice, cum sunt buprenorfină/opioide, inhibitori de MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (SNRI) sau antidepressive triciclice deoarece riscul de apariție a sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, este mai mare (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Administrarea concomitentă de lurasidonă și suc de grepfrut nu a fost evaluată. Sucul de grepfrut inhibă CYP3A4 și poate crește concentrația serică de lurasidonă. Sucul de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu lurasidonă.

Posibilitatea ca alte medicamente să afecteze lurasidona

Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotoninergici. Lurasidona și metabolitul său activ ID-14283 se metabolizează în principal prin intermediul CYP3A4.

Inhibitori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitorul puternic al CYP3A4 ketoconazol a determinat o creștere de 9 ori și de 6 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la metabolitul său activ ID-14283.

Administrarea concomitentă a lurasidonei și posaconazolului (inhibitor puternic al CYP3A4) a avut ca rezultat o creștere de aproximativ 4-5 ori a expunerii la lurasidonă. Până la 2-3 săptămâni după întreruperea administrării concomitente de posaconazol, s-a observat un efect persistent al posaconazolului asupra expunerii la lurasidonă.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și medicamente care inhibă moderat CYP3A4 (de exemplu diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil) poate crește expunerea la lurasidonă. Se estimează că inhibitorii moderați ai CYP3A4 determină o creștere de 2-5 ori a expunerii la substraturile CYP3A4.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și diltiazem (formula cu eliberare lentă), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat o creștere de 2,2 și 2,4 ori a expunerii la lurasidonă, respectiv la ID-14283 (vezi pct. 4.2). Utilizarea unei formule de diltiazem cu eliberare imediată poate determina o creștere mai mare a expunerii la lurasidonă.

Inductori ai CYP3A4

Lurasidona este contraindicată în asociere cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și inductorul puternic al CYP3A4 rifampicină a determinat o scădere de 6 ori a expunerii la lurasidonă.

Este de așteptat ca administrarea concomitentă de lurasidonă și inductori slabi (de exemplu amodafinil, amprenavir, apreptant, prednison, rufinamidă) sau moderați (de exemplu bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină) ai CYP3A4 să determine o scădere < 2 ori a expunerii la lurasidonă în

perioada administrării concomitente și timp de până la 2 săptămâni după întreruperea administrării inductorilor slabi sau moderați ai CYP3A4.

Dacă lurasidona este administrată concomitent cu inductori slabi sau moderați ai CYP3A4, eficacitatea lurasidonei trebuie monitorizată cu atenție și poate fi necesară ajustarea dozei.

Transportori

Lurasidona este un substrat al P-gp și BCRP *in vitro*, iar relevanța *in vivo* a acestui aspect nu este clară. Administrarea concomitentă de lurasidonă și inhibitori ai P-gp și BCRP poate crește expunerea la lurasidonă.

Posibilitatea ca lurasidona să afecteze alte medicamente

Administrarea concomitentă de lurasidonă și midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, a determinat o creștere < 1,5 ori a expunerii la midazolam. Se recomandă monitorizare în cazul în care lurasidona se administrează concomitent cu substraturi CYP3A4 despre care se cunoaște că au un indice terapeutic îngust (de exemplu astemizol, terfenadină, cisapridă, pimozidă, chinidină, bepridil sau alcaloizi din secară cornută [ergotamină, dihidroergotamină]).

Administrarea concomitentă de lurasidonă și digoxină (un substrat P-gp) nu a crescut expunerea la digoxină și doar a crescut ușor $C_{\max}$ (de 1,3 ori); prin urmare, se consideră că lurasidona poate fi administrată concomitent cu digoxina. Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux P-gp și relevanța clinică a inhibării P-gp intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratului P-gp dabigatran etexilat poate duce la concentrații plasmatice crescute de dabigatran.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al transportorului de eflux BCRP și relevanța clinică a inhibării BCRP intestinal nu poate fi exclusă. Administrarea concomitentă a substratelor BCRP poate duce la concentrații plasmatice crescute a acestor substraturi.

Administrarea concomitentă de lurasidonă și litiu a arătat că litiul are efecte neglijabile din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă în cazul administrării concomitente cu litiu. Lurasidona nu afectează concentrațiile de litiu.

Un studiu clinic de interacțiuni medicamentoase care a investigat efectul administrării concomitente de lurasidonă la pacienți care utilizau contraceptive orale combinate, incluzând norgestimat și etinilestradiol, a arătat că lurasidona nu are efecte semnificative din punct de vedere clinic sau statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai contraceptivelor sau concentrațiilor de globuline care leagă hormonii sexuali (SHBG). Prin urmare, lurasidona poate fi administrată concomitent cu contraceptivele orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lurasidonei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Lurasidona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (incluzând lurasidonă) în al treilea trimestru de sarcină prezintă un risc de reacții adverse, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de sevraj care pot varia ca severitate și durată după naștere. S-au raportat cazuri de agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Lurasidona se excretă în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă lurasidona/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Alăptarea la femeile cărora li se

administrează lurasidonă trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul potențial al tratamentului justifică riscul potențial pentru copil.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat un număr de efecte asupra fertilității, legate în principal de creșterea prolactinei, care nu se consideră a fi relevante pentru funcția reproductivă umană (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lurasidona are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la folosirea utilajelor periculoase, incluzând autovehiculele și bicicletele, până când sunt siguri în mod rezonabil că lurasidona nu îi afectează (vezi pct. 4.8).

În ceea ce privește siguranța rutieră, adolescenții care nu au vârsta necesară pentru a conduce autovehicule pot circula, cu toate acestea, cu bicicleta.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lurasidonei a fost evaluată la doze de 18,5-148 mg în studii clinice efectuate la pacienți cu schizofrenie tratați timp de până la 52 săptămâni și în contextul terapeutic după punerea pe piață.

Reacțiile adverse cele mai frecvente la medicament (RAM) ($\geq 10\%$) au fost acatizie, greață și insomnie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament (RAM) care se bazează pe datele grupate sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat și sunt enumerate în Tabelul 1. Incidența RAM raportate în studiile clinice este înscrisă în tabel în funcție de categoria de frecvență. Se aplică următorii termeni și următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse la medicament (RAM) bazate pe datele grupate la adulți

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Rinofaringită		
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Eozinofilie Leucopenie	Neutropenie** **
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate			
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere ponderală Inapetență	Hiperglicemie Hiponatriemie		
Tulburări psihice	Insomnie	Agitație Anxietate Neliniște	Coșmaruri Catatonie Atac de panică	Comportament suicidal	Tulburări ale somnului****

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecven te	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Acatizie	Somnolență* Parkinsonism** Amețeală Distonie*** Dischinezie	Letargie Dizartrie Dischinezia tardivă Sincopă Convulsii	Sindrom neuroleptic malign (SNM) Accident vascular cerebral	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij		
Tulburări cardiace		Tahicardie	Angină pectorală Bloc atrioventricular de gradul 1 Bradycardie		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică Bufeuri Creșterea tensiunii arteriale		
Tulburări gastro-intestin ale	Greață	Diaree Vărsături Dispepsie Hipersalivație Xerostomie Durere în etajul abdominal superior Disconfort stomacal	Flatulență Disfagie Gastrită		
Tulburări hepatobiliare			Creșterea valorilor alaninaminotransferazei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecie cutanată tranzitorie Prurit	Hiperhidroză	Angioedem	Sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		DorsalgieRigiditate musculo-scheletică	Rigiditate articulară Mialgie Durere cervicală	Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Creșterea creatinemiei	Disurie	Insuficiență renală	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Sindrom neonatal de sevraj la medicament (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Creșterea prolactiniei Disfuncție erectilă Amenoree Dismenoree	Dureri la nivelul sânelui Galactoree	Creștere în volum a sânelui****
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	Tulburări ale mersului	Moarte subită	
Investigații		Creșterea valorilor plasmatice ale creatinfosfokinazei			

*Somnolența include termenii de reacții adverse: hipersomnie, hipersomnolență, sedare și somnolență

**Boala Parkinson include termenii de reacții adverse: bradicinezie, rigiditate extrapiramidală, hipersalivație, tulburare extrapiramidală, hipochinezie, rigiditate musculară, parkinsonism, retard psihomotor și tremor

***Distonia include termenii de reacții adverse: distonie, criză oculogiră, distonie oromandibulară, spasme ale limbii, torticolis și trismus.

****RAM observate în studii controlate și necontrolate de fază 2 și 3; totuși, incidența apariției acestora este prea redusă pentru a putea estima frecvența.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament (RAM) manifestate la adolescenți

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Rinofaringită Rinită Infecții de tract respirator superior		
Tulburări hematologice și limfatice			Neutropenie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine		Hiperprolactinemie (inclusiv creșterea nivelului prolactinei în sânge)	Tiroidită autoimună Hiperandrogenism Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție		Inapetență Creșterea apetitului pentru alimente	Hiperinsulinemie		
Tulburări Psihice		Vise anormale Agitație Anxietate Depresie Insomnie Tulburare psihotică Schizofrenie Tensiune	Agresivitate Apatie Stare confuzională Stare depresivă Disociere Halucinații (auditive) Halucinații (vizuale) Ideație de omucidere Comportament impulsiv Insomnie inițială Scăderea libidoului Creșterea libidoului Letargie Modificări ale statusului mental Gânduri obsesive Atac de panică Hiperactivitate psihomotorie Neliniște Tulburări ale somnului Ideație suicidală Insomnie terminală Gânduri anormale		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Acatizie Cefalee Somnolență*	Tulburare de atenție Amețeli Dischinezie Distonie*** Boala Parkinson**	Amețeală posturală Disgeuzie Hiperkinezie Tulburări de memorie Migrenă Parestezie Hiperactivitate psihomotorie Sindromul picioarelor neliniștite Dischinezia tardivă Cefalee de tensiune		
Tulburări oculare			Tulburări de acomodare Vedere încetșată		
Tulburări acustice și vestibulare			Hiperacuzie		
Tulburări cardiace		Tahicardie	Palpitații Extrasistole supraventriculare		
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială ortostatică Hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Durere orofaringiană Dispnee		
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Constipație Xerostomie Hipersalivație Vărsături	Disconfort abdominal Durere de abdomen superior Aptialism Diaree Dispepsie Uscăciunea buzelor Durere dentară		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hiperhidroză	Alopecie Creștere anormală a părului Erupție cutanată tranzitorie Urticarie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculară	Artralgie Încordare musculară Rigiditate musculo-scheletică Mialgie Durere la extremități Durere la nivelul maxilarului		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Bilirubinurie Disurie Tulburări de micțiune Poliurie Proteinurie Disfuncție renală		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție erectilă	Amenoree Dureri la nivelul sânelor Tulburări de ejaculare Galactoree Ginecomastie Ciclu menstrual neregulat Oligomenoree Disfuncție sexuală		
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice			Sindromul Tourette		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie Oboseală Iritabilitate	Frisoane Tulburări ale mersului Stare generală de rău Dureri toracice altele decât		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
			cele de origine cardiacă Pirexie		
Investigații diagnostice		Creșterea valorilor plasmaticice ale creatinfosfo kinazei Creșterea valorilor proteinei C reactive Pierdere în greutate Creștere ponderală	Creșterea valorilor alaninaminotransferazei Anticorp tiroidian pozitiv Creșterea valorilor aspartat aminotransferazei Scăderea valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline Creșterea valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline Valori crescute ale colesterolului Hiperglicemie Valori crescute ale insulinei Valori scăzute ale testosteronului Valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană Valori crescute ale trigliceridelor Interval PR pe electrocardiogramă scurtat Valoare scăzută a hemoglobinei Valoare scăzută a lipoproteinelor cu densitate mare Valoare scăzută a		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
			lipoproteinelor cu densitate mică		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Supradozaj intenționat		

*Somnolența include următoarele reacții adverse observate la adolescenți: hipersomnie, sedare și somnolență.

**Boala Parkinson include următoarele reacții adverse observate la adolescenți: rigiditate extrapiramidală, hipersalivație, tulburare extrapiramidală, hipochinezie, parkinsonism și tremor.

***Distonia include următoarele reacții adverse observate la adolescenți: distonie, criză oculogiră și torticolis.

Descrierea anumitor reacții adverse

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de reacții cutanate și alte reacții de hipersensibilitate grave, din punct de vedere clinic, în asociere cu tratamentul cu lurasidonă, incluzând unele raportări de sindrom Stevens-Johnson.

Reacții adverse de clasă

Simptome extrapiramidale (SEP): În cadrul studiilor pe termen scurt, placebo controlate, derulate pe adulți, incidența evenimentelor raportate, legate de SEP, exclusiv acatizie și agitație, a fost de 13,5% pentru pacienții tratați cu lurasidonă comparativ cu 5,8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența acatiziei la subiecții tratați cu lurasidonă a fost de 12,9% comparativ cu 3,0% la pacienții la care s-a administrat placebo. În cadrul studiului de scurtă durată, placebo controlat, derulat pe adolescenți, incidența evenimentelor raportate, legate de SEP, exclusiv acatizie, a fost de 5,1% pentru pacienții tratați cu lurasidonă comparativ cu 1,8% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența acatiziei la subiecții tratați cu lurasidonă a fost de 8,9% comparativ cu 1,8% la pacienții la care s-a administrat placebo.

Distonie: Simptomele de distonie, contracții anormale prelungite ale grupelor musculare, pot apărea la persoanele susceptibile în primele câteva zile de tratament. Simptomele de distonie includ: spasm al mușchilor cervicali, evoluând uneori până la tensiune la nivelul gâtului, dificultăți de înghițire, dificultăți de respirație și/sau protruzie la nivelul limbii. Cu toate că aceste simptome pot apărea la doze scăzute, ele apar mai frecvent și au un grad mai ridicat de severitate, o intensitate mai mare și la doze mai crescute de medicamente antipsihotice din prima generație. Se observă un risc crescut de distonie acută la bărbați și la persoanele mai tinere.

Tromboembolie venoasă: Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă, incluzând cazuri de embolie pulmonară și de tromboză venoasă profundă, în timpul administrării de medicamente antipsihotice – cu frecvență necunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Abordarea terapeutică a supradozajului

Nu există antidot specific pentru lurasidonă; prin urmare, trebuie instituite măsurile de susținere adecvate, iar supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie să continue până când pacientul se recuperează.

Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat, inclusiv monitorizarea electrocardiografică continuă pentru depistarea posibilelor aritmii. Dacă se administrează tratament antiaritmie, disopiramida, procainamida și chinidina prezintă un risc teoretic de efecte de prelungire a intervalului QT în cazul în care sunt administrate la pacienți în asociere cu o supradoză puternică de lurasidonă. În mod similar, proprietățile alfa-blocante ale bretiliului s-ar putea cumula cu cele ale lurasidonei, determinând o hipotensiune arterială problematică.

Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate utilizând măsurile adecvate. Nu trebuie să se utilizeze adrenalină și dopamină și nici alte simpaticomimetice cu activitate beta-agonistă, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială în contextul tratamentului blocadei alfa induse de lurasidonă. În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice.

Trebuie luat în considerare lavajul gastric (după intubare dacă pacientul este inconștient) și administrarea de cărbune activat în asociere cu un laxativ.

Posibilitatea de obnubilare, episoade convulsive sau reacție distonică la nivelul capului și gâtului după supradoză poate determina un risc de aspirație cu emeză indusă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, antipsihotice, codul ATC: N05AE05

Mecanism de acțiune

Lurasidona este un blocant selectiv al efectelor dopaminei și monoaminei. Lurasidona se leagă puternic de receptorii dopaminergici D2 și de receptorii serotonergici 5-HT_{2A} și 5-HT₇, cu o afinitate de legare puternică de 0,994, 0,47, respectiv 0,495 nM. De asemenea, blochează receptorii α _{2c}-adrenergici și receptorii α _{2a}-adrenergici cu o afinitate de legare de 10,8, respectiv 40,7 nM. De asemenea, lurasidona manifestă un agonism parțial la receptorul 5HT-1A cu o afinitate de legare de 6,38 nM. Lurasidona nu se leagă de receptorii histaminergici sau muscarinici.

Mecanismul de acțiune al metabolitului activ minor al lurasidonei ID-14283 este similar cu cel al lurasidonei.

Dozele de lurasidonă de la 9 la 74 mg, administrate la indivizi sănătoși, au determinat o scădere dependentă de doză a legării de 11C-raclopride, un ligand al receptorilor D2/D3, în nucleul caudat, putamen și corpul striat ventral, detectată prin tomografie cu emisie de pozitroni.

Efecte farmacodinamice

În studiile principale de eficacitate clinică, lurasidona a fost administrată în doze de 37-148 mg lurasidonă.

Eficacitate clinică

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul schizofreniei a fost demonstrată în cinci studii multicentrice, în regim dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 6 săptămâni, efectuate la pacienții care au îndeplinit criteriile pentru schizofrenie din Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale, ediția a patra (DSM-IV). Dozele de lurasidonă, care nu au fost identice în cele cinci studii, au variat de la 37 la 148 mg lurasidonă o dată pe zi. În studiile pe termen scurt, obiectivul principal de eficacitate a fost definit ca modificarea medie de la momentul inițial până în Săptămâna 6 a Scorurilor Totale pe Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS), un inventar validat cu mai mulți itemi, format din cinci factori

pentru evaluarea simptomelor pozitive, simptomelor negative, gândirii dezorganizate, ostilității necontrolate/emoțiilor și anxietății/depresiei. Lurasidona a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în studiile de fază 3 (vezi Tabelul 2). Lurasidona a manifestat o diferență semnificativă față de placebo începând cu Ziua 4. Suplimentar, lurasidona a fost superioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul secundar predefinit Scala Impresie Clinică Globală – Severitate (CGI-S). De asemenea, eficacitatea a fost confirmată printr-o analiză secundară a răspunsului la tratament (definit ca o scădere $\geq 30\%$ a scorului PANSS total față de momentul inițial).

Tabelul 3 Studii pentru schizofrenie la adulți: Scor Total pe Scala Sindromului Pozitiv și Negativ pentru Schizofrenie (PANSS) – modificare de la momentul inițial până în Săptămâna 6 – MMRM pentru studiile D1050229, D1050231 și D1050233: Set de analiză ITT (Intenție de a trata)

Statistica studiului	Placebo	Doza de lurasidonă (b)				Control activ (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studiul D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Media la momentul inițial (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Modificare medie LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Valoare p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studiul D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Media la momentul inițial (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Modificare medie LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Valoare p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studiul D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Media la momentul inițial (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Modificare medie LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Diferență de tratament comparativ cu placebo						
Valoare estimată (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Valoare p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapină 15 mg în Studiul D1050231, quetiapină cu eliberare prelungită (XR) 600 mg în Studiul D1050233. N reprezintă numărul de subiecți conform estimării modelului.

(b) Valorile p pentru lurasidonă comparativ cu placebo au fost ajustate pentru mai multe comparații. Valorile p pentru olanzapină și quetiapină XR comparativ cu placebo nu au fost ajustate.

În studiile de scurtă durată nu s-a observat o corelație doză-răspuns consistentă.

Eficacitatea lurasidonei în tratamentul de întreținere de lungă durată (37-148 mg lurasidonă o dată pe zi) a fost demonstrată în cadrul unui studiu de non-inferioritate cu durata de 12 luni efectuat cu quetiapină cu eliberare prelungită (200-800 mg o dată pe zi). Lurasidona nu a fost inferioară quetiapinei cu eliberare prelungită în ceea ce privește timpul scurs până la recidiva schizofreniei. Lurasidona a prezentat o ușoară creștere a greutateii corporale și a indicelui de masă corporală de la momentul inițial până în Luna 12 (Media (SD): 0,73 (3,36) kg, respectiv 0,28 (1,17) kg/m²) comparativ cu quetiapina cu eliberare prelungită (1,23 (4,56) kg, respectiv 0,45 (1,63) kg/m²). La nivel global, lurasidona a avut un efect neglijabil asupra greutateii și altor parametri metabolici, incluzând colesterolul total, trigliceridele și valorile glicemiei.

În cadrul unui studiu de lungă durată, pacienții clinic stabili au fost tratați cu 37–111 mg lurasidonă sau risperidonă 2 - 6 mg. În acel studiu rata de recidivă pe o perioadă de peste 12 luni a fost de 20% pentru lurasidonă și 16% pentru risperidonă. Această diferență s-a apropiat de semnificația statistică, dar nu a atins-o.

În cadrul unui studiu de lungă durată realizat pentru evaluarea menținerii efectului, lurasidona a fost mai eficace decât placebo în menținerea controlului asupra simptomelor și în întârzierea recidivei schizofreniei. După ce au fost tratați pentru un episod acut și au fost stabiliți timp de cel puțin 12 săptămâni cu lurasidonă, pacienții au fost randomizați în mod dublu-orb pentru a continua tratamentul cu lurasidonă sau cu placebo, până în momentul în care au prezentat o recidivă a simptomelor de schizofrenie. La analiza primară a timpului scurs până la recidivă, pacienții cărora li se administrase lurasidonă au prezentat un timp semnificativ mai lung scurs până la recidivă comparativ cu pacienții care luaseră placebo ($p=0,039$). Estimările Kaplan-Meier ale probabilității de recidivă la săptămâna 28 au fost de 42,2% pentru lurasidonă și 51,2% pentru placebo. Probabilitatea discontinuităților de toate cauzele la săptămâna 28 a fost de 58,2% pentru lurasidonă și de 69,9% pentru placebo ($p=0,072$).

Copii și adolescenți

Schizofrenie

Eficacitatea Latuda a fost stabilită în cadrul unui studiu de 6 săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, derulat la adolescenți (cu vârsta între 13 și 17 ani), care îndeplineau criteriile DSM-IV-TR privind diagnosticul de schizofrenie ($N=326$). Pacienții au fost randomizați pentru a primi una dintre cele două doze fixe de Latuda (37 sau 74 mg/zi) sau placebo.

Instrumentul principal utilizat pentru evaluarea semnelor și a simptomelor psihiatrice a fost PANSS. Instrumentul cheie secundar a fost CGI-S.

În ambele grupuri de dozaj, Latuda a fost superior față de placebo în ceea ce privește reducerea scorurilor PANSS și CGI-S în Săptămâna 6. În medie, doza de 74 mg/zi nu a oferit beneficii suplimentare comparativ cu doza de 37 mg/zi.

În Tabelul 4 sunt prezentate rezultatele de eficacitate primară.

Tabelul 4 Rezultatele de eficacitate primară (Scor Total calculat pe PANSS) – modificare de la momentul inițial până în Săptămâna 6 – MMRM pentru studiul D1050301 privind schizofrenia la adolescenți: Set de analiză ITT (Intenție de a trata)

Statistica studiului	Placebo	Doza de lurasidonă (a)	
		37 mg	74 mg
Studiul D1050301	N=112	N=108	N=106
Media la momentul inițial (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Modificare medie LS (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Diferență de tratament comparativ cu placebo			
Valoare estimată (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
Valoare p	--	0,0006	0,0008

N reprezintă numărul de subiecți conform estimării modelului.

(a) Valorile p pentru lurasidonă comparativ cu placebo au fost ajustate pentru mai multe comparații.

Îmbunătățirile scorurilor CGI-S în Săptămâna 6 au fost semnificativ diferite față de placebo atât pentru grupurile de tratament la care s-a administrat lurasidonă 74 mg/zi ($-0,42 \pm 0,130$, p ajustat = 0,0015) cât și pentru cele la care s-a administrat lurasidonă 37 mg/zi ($-0,47 \pm 0,130$, p ajustat = 0,0008).

Pentru a evalua siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea pe termen lung a lurasidonei în doză flexibilă (18,5, 37, 55,5 sau 74 mg/zi) la copii și adolescenți care au încheiat o perioadă de tratament de 6 săptămâni în trei studii precedente cu indicații diferite, s-a elaborat un studiu de extensie cu durată de 104 săptămâni (Studiul D1050302). În continuare sunt prezentate doar rezultatele aparținând unui număr de 271 de subiecți cu schizofrenie care s-au înscris din Studiul D1050301. Dintre aceștia, 186 de subiecți

(68,6%) au participat la studiu timp de 52 de săptămâni, iar 156 (57,6%) de subiecți au urmat timp de 104 săptămâni tratamentul cu 18,5 până la 74 mg/zi lurasidonă în doză flexibilă.

În cazul subiecților care au continuat studiul venind din D1050301, media (Î 95%) scorului total PANSS față de momentul inițial dublu-orb (DB) a fost -26,5 (-28,5, -24,5) în Săptămâna 28 LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) în Săptămâna 52 LOCF și -29,5 (-31,8, -27,3) în Săptămâna 104 LOCF/criteriul de evaluare post-OL, iar modificarea medie (Î 95%) față de momentul inițial OL a fost -9,2 (-11,1, -7,2) în Săptămâna 28 LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) în Săptămâna 52 LOCF și -12,2 (-14,5, -9,8) în Săptămâna 104 LOCF/criteriul de evaluare post-OL.

Depresie bipolară

Eficacitatea pe termen scurt a lurasidonei a fost studiată în cadrul unui studiu cu durata de 6 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani), care au îndeplinit criteriile din Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale, ediția a cincea (DSM-V) pentru un episod depresiv major asociat cu tulburare bipolară I, cu sau fără ciclu rapid și fără caracteristici psihotice (N=350). Pacienții au fost randomizați la lurasidonă în doză flexibilă de 18-74 mg o dată pe zi sau placebo.

Criteriul principal de evaluare al eficacității a fost definit ca modificarea medie față de momentul inițial în Săptămâna 6 a Scorului Total al Scalei de Evaluare a Depresiei la Copii, Revizuită (CDRS-R). Criteriul secundar de evaluare a fost Scorul Depresiei pe Scala Impresia Clinică Globală – versiunea pentru Tulburare Bipolară, privind Severitatea bolii (CGI-BP-S). Au fost evidențiate diferențe semnificative statistic în favoarea lurasidonei comparativ cu placebo pentru aceste criterii de evaluare la populația totală studiată, începând din Săptămâna 2 și menținute la fiecare vizită de studiu până la sfârșitul studiului. Cu toate acestea, criteriile principale și secundare de evaluare a eficacității nu au fost atinse la pacienții mai tineri (cu vârsta sub 15 ani). Modificarea medie CMMP ajustată cu placebo (Î 95%) de la momentul inițial în Săptămâna 6 cu extrapolare în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) a scorului total CDRS-R pentru grupul de tratament cu lurasidonă a fost de -1,8 (-5,6, 2,0) la subiecții cu vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani și de -8,6 (-12,4, -4,8) pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani (Tabelul 5).

Profilul de siguranță al lurasidonei la copiii incluși în acest studiu de scurtă durată este în general în concordanță cu cel observat pentru tratamentul în indicația aprobată la adulți, însă au fost observate diferențe în frecvența reacțiilor adverse apărute cel mai frecvent la pacienții copii și adolescenți în ceea ce privește greața (foarte frecventă), diareea (frecventă) și inapetența (frecventă), comparativ cu adulții (frecventă, cu frecvență necunoscută și respectiv mai puțin frecventă).

Tabelul 5 Studiul privind depresia bipolară la copii și adolescenți: Scor Total pe Scala de Evaluare a Depresiei la Copii, Revizuită (CDRS-R) și Scorul Depresiei (Depresie) pe Scala Impresia Clinică Globală – versiunea pentru Tulburare Bipolară, privind Severitatea bolii (CGI-BP-S) – modificarea față de momentul inițial în Săptămâna 6 – MMRM pentru Studiul D1050326: Set de analiză ITT (Intenție de a trata)

Parametri	Statistica studiului	Placebo	Lurasidonă în doză de 18,5-74 mg (a) (b)
Criteriul principal de evaluare: Scor Total CDRS-R	Media la momentul inițial (DS)	N=170 58,6 (8,26)	N=173 59,2 (8,24)
	Modificarea medie CMMP (%) (ES)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Diferență de tratament comparativ cu placebo		
	Valoare estimată (ES; Î 95%)	--	-5,7 (1,39; -8,4 până la -3,0)
	Valoare p	--	<0,0001

Parametri	Statistica studiului	Placebo	Lurasidonă în doză de 18,5-74 mg (a) (b)
Criteriul secundar de evaluare : Scorul Depresiei CGI-BP-S		N=170	N=173
	Media la momentul inițial (DS)	4,5	4,6
	Modificarea medie CMMP (%) (ES)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Diferență de tratament comparativ cu placebo		
	Valoare estimată (ES; ÎI 95%)	--	-0,44 (0,112; -0,66 până la -0,22)
	Valoare p	--	<0,0001

N reprezintă numărul de subiecți.

(a) Valorile p pentru lurasidonă comparativ cu placebo au fost ajustate pentru mai multe comparații.

(b) Dozele de lurasidonă de 18,5, 37, 55,5 și 74 mg sunt echivalente cu cantitatea de 20, 40, 60 și 80 mg clorhidrat de lurasidonă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lurasidona atinge concentrațiile plasmatice maxime în aproximativ 1-3 ore.

În cadrul unui studiu privind efectele alimentelor, C_{max} medie și ASC ale lurasidonei au crescut de aproximativ 2-3 ori, respectiv de 1,5-2 ori în cazul administrării cu alimente, comparativ cu valorile observate în condiții *a jeun*.

Distribuție

După administrarea a 37 mg lurasidonă, volumul de distribuție aparent mediu a fost de aproximativ 6000 l. Lurasidona se leagă puternic (~99%) de proteinele serice.

Metabolizare

Lurasidona este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4. Principalele căi de metabolizare sunt N-dealchilarea oxidativă, hidroxilarea inelului norbornan și S-oxidarea.

Lurasidona este metabolizată în doi metaboliți activi (ID-14283 și ID-14326) și doi metaboliți inactivi (ID-20219 și ID-20220). Lurasidona și metaboliții aceștia ID-14283, ID-14326, ID-20219 și ID-20220 corespund cu aproximativ 11,4, 4,1, 0,4, 24, respectiv 11% din radioactivitatea serică.

CYP3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea metabolitului activ ID-14283.

Atât lurasidona, cât și metabolitul său activ ID-14283 contribuie la efectul farmacodinamic la nivelul receptorilor dopaminergici și serotoninergici.

Pe baza studiilor *in vitro*, lurasidona nu este un substrat pentru enzimele CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP2E1.

In vitro, lurasidona nu a demonstrat nicio inhibiție directă sau slabă (direct sau dependentă de timp) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) a enzimelor citocromului P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca lurasidona să afecteze farmacocinetica medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1. Pentru administrarea medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4 cu un indice terapeutic mic, vezi pct. 4.5.

Lurasidona este un substrat *in vitro* al transportorilor de eflux P-gp și BCRP. Lurasidona nu face obiectul transportului activ de captare prin OATP1B1 sau OATP1B3.

Lurasidona este un inhibitor *in vitro* al P-gp, BCRP și OCT1 (vezi pct. 4.5). Nu este de așteptat ca lurasidona să aibă un potențial inhibitor cu relevanță clinică asupra transportorilor OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K sau BSEP, pe baza datelor *in vitro*.

Eliminare

După administrarea de lurasidonă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 20-40 ore. După administrarea orală a unei doze marcate cu izotop radioactiv, aproximativ 67% din doză s-a regăsit în materiile fecale și 19% în urină. Urina a constat în principal dintr-un număr de metaboliți cu excreție renală minimă a compusului părinte.

Linearitate/non-linearitate

Parametrii farmacocinetici ai lurasidonei sunt proporționali cu doza într-un interval de doze zilnice totale între 18,5 mg și 148 mg. Concentrațiile de lurasidonă la starea de echilibru sunt atinse în interval de 7 zile de la începerea administrării de lurasidonă.

Parametrii farmacocinetici la categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Au fost colectate date limitate la subiecți sănătoși cu vârsta ≥ 65 ani. Din datele colectate, s-a obținut o expunere similară comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani. Cu toate acestea, poate fi de așteptat o creștere a expunerii la pacienții vârstnici, dacă aceștia prezintă o afectare a funcției renale sau hepatice.

Insuficiență hepatică

Concentrațiile plasmatice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență hepatică Child-Pugh clasa A, B și C cu o expunere crescută de 1,5, 1,7, respectiv 3 ori.

Insuficiență renală

Concentrațiile serice de lurasidonă sunt crescute la subiecții sănătoși cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă cu o expunere crescută de 1,5, 1,9, respectiv 2,0 ori. Nu s-au investigat subiecții cu BRST ($Cl_{Cr} < 15$ ml/min).

Sex

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic între sexe în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie.

Rasă

Nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește parametrii farmacocinetici ai lurasidonei în cadrul unei analize de farmacocinetică a unei populații efectuate la pacienți cu schizofrenie. S-a observat că pacienții aparținând rasei galbene prezintă o creștere de 1,5 ori a expunerii la lurasidonă comparativ cu pacienții aparținând rasei albe.

Fumatul

Pe baza studiilor *in vitro* care au utilizat enzime hepatice umane, lurasidona nu este un substrat pentru CYP1A2; de aceea, fumatul nu ar trebui să aibă niciun efect asupra parametrilor farmacocinetici ai lurasidonei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți a fost evaluată în cazul a 47 de copii cu vârste cuprinse între 6-12 ani și 234 de adolescenți cu vârste cuprinse între 13-17 ani. Lurasidona a fost administrată sub formă de clorhidrat de lurasidonă în doze zilnice de 20, 40, 80, 120 mg (6-17 ani) sau 160 mg (numai 10-17 ani) până la 42 zile. Nu a existat nicio corelație clară între expunerea serică obținută și vârsta sau greutatea corporală. Farmacocinetica lurasidonei la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6–17 ani a fost în general comparabilă cu cea observată la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Principalele constatări în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate cu lurasidonă au fost unele modificări endocrine mediate la nivel central rezultate din creșterea prolactinемiei la șobolani, câini și maimuțe. În cadrul studiilor cu doze repetate pe termen lung, efectuate la femele de șobolan, valori crescute ale prolactinемiei au fost asociate cu efecte asupra oaselor, glandelor suprarenale și țesuturilor reproductive. În cadrul unui studiu cu doze repetate pe termen lung efectuat la câini, valori crescute ale prolactinемiei au fost asociate cu efecte asupra țesuturilor reproductive la masculi și femele.

La șobolani, lurasidona nu a avut niciun efect asupra funcției de reproducere la masculi și femele, la doze orale de 150, respectiv 0,1 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă și nici asupra dezvoltării embrionare timpurii la o doză orală de 15 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă.

Un studiu de fertilitate efectuat la femele de șobolan a determinat prelungirea ciclului estral și întârzierea copulației la doze $\geq 1,5$ mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă, iar indicii copulației și fertilității și numărul de corpi galbeni, implantări și fetuși vii au scăzut la doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă. Aceste efecte s-au datorat hiperprolactinемiei după tratamentul cu lurasidonă, afectând ciclul estral și comportamentul sexual, precum și menținerea corpului galben la femelele de șobolan, ceea ce determină o scădere a implantării și a numărului de fetuși vii. Aceste efecte legate de prolactină nu sunt considerate relevante pentru funcția reproductivă umană.

O doză unică de 10 mg/kg clorhidrat de lurasidonă administrată femelelor de șobolan gestante a determinat expunere fetală. În cadrul unui studiu de stabilire a unui interval de doze, efectuat la femele de șobolan gestante, doza de 150 mg/kg și zi clorhidrat de lurasidonă a determinat întârzierea creșterii fetale, fără semne de teratogenitate. Lurasidona nu a fost teratogenă la șobolani sau iepuri la o expunere similară dozei umane maxime recomandate (148 mg lurasidonă) sau inferioară acesteia.

În studiul definitiv privind toxicitatea la șobolani tineri, nu s-a observat o sensibilitate crescută a animalelor tinere la efectele induse de lurasidonă asupra greutatei corporale, consumului de alimente și observații clinice, însă s-au constatat efecte similare ca la șobolani adulți (întârziere de creștere și dezvoltare și hiperprolactinемie). De asemenea, pentru alți antagoniști ai receptorilor D2 s-a raportat hiperactivitate evidentă la ≥ 3 mg/kg/zi în perioada ulterioară tratamentului. La embrionii de șobolani tineri tratați anterior cu ≥ 30 mg/kg/zi s-au observat o greutate ușor mai mică la naștere și o greutate corporală/creștere în greutate ușor mai mică în perioada postnatală. La NOAEL (nivelul dozei fără efect advers) de 3 mg/kg/zi, expunerile la lurasidonă și majoritatea metaboliților au fost mai mici decât cele atinse la doza clinică recomandată la adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste.

Lurasidona s-a excretat în laptele femelelor de șobolani în timpul alăptării.

Lurasidona nu a fost genotoxică în cadrul unei baterii de teste. În cadrul studiilor de carcinogenitate efectuate la șoareci și șobolani s-au observat tumori ale glandelor mamare și/sau ale glandei hipofize și este cel mai probabil ca acestea să fie cauzate de creșterea valorilor prolactinемiei. Aceste constatări sunt frecvente la rozătoarele tratate cu medicamente antipsihotice cu activitate de blocare a receptorului D2 al dopaminei și se consideră că sunt specifice rozătoarelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Latuda 18,5 mg comprimate filmate

Nucleu

Manitol (E 421)

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică (E468)

Hipromeloză 2910 (E 464)

Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză 2910 (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000

Ceară de carnauba (E 903)

Latuda 37 mg comprimate filmate

Nucleu

Manitol (E 421)

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică (E468)

Hipromeloză 2910 (E 464)

Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză 2910 (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000

Ceară de carnauba (E 903)

Latuda 74 mg comprimate filmate

Nucleu

Manitol (E 421)

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică (E468)

Hipromeloză 2910 (E 464)

Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză 2910 (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000

Oxid galben de fier (E 172)

Indigotină (E 132)

Ceară de carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutiile conțin 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 98 x 1 comprimate în blistere cu doze unitare perforate din aluminiu/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Latuda 18,5 mg comprimat filmat
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg comprimat filmat
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg comprimat filmat
EU/1/14/913/015-021

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Martie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Latuda 18,5 mg comprimate filmate
lurasidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 18,6 mg lurasidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
98 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Latuda 18.5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 18,5 mg comprimate
lurasidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Latuda 37 mg comprimate filmate
lurasidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 37,2 mg lurasidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
98 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Latuda 37 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 37 mg comprimate
lurasidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Latuda 74 mg comprimate filmate
lurasidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 74,5 mg lurasidonă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
98 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Latuda 74 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Latuda 74 mg comprimate
lurasidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Latuda 18,5 mg comprimate filmate

Latuda 37 mg comprimate filmate

Latuda 74 mg comprimate filmate

lurasidonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Latuda și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Latuda
3. Cum să luați Latuda
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Latuda
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Latuda și pentru ce se utilizează

Latuda conține substanța activă lurasidonă și aparține unei clase de medicamente denumite antipsihotice. Se utilizează pentru tratamentul simptomelor schizofreniei la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) și la adolescenți cu vârsta de 13-17 ani. Lurasidona acționează prin blocarea receptorilor de la nivelul creierului de care substanțele dopamina și serotonina se atașează. Dopamina și serotonina sunt neurotransmițători (substanțe care permit celulelor nervoase să comunice una cu alta) care sunt implicați în simptomele schizofreniei. Blocând acești receptori, lurasidona ajută la normalizarea activității creierului, reducând simptomele schizofreniei.

Schizofrenia este o tulburare cu simptome cum sunt auzirea unor lucruri, vederea sau perceperea unor lucruri care nu sunt acolo, convingeri greșite, suspiciune neobișnuită, persoana devine retrasă, are un discurs și un comportament incoerent și platitudine emoțională. De asemenea, persoanele cu această tulburare se pot simți deprimare, anxioase, vinovate sau tensionate. Acest medicament se utilizează pentru ameliorarea simptomelor dumneavoastră de schizofrenie.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Latuda

Nu luați Latuda:

- dacă sunteți alergic la lurasidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă luați medicamente care pot afecta concentrațiile de lurasidonă din sângele dumneavoastră, cum sunt:
 - medicamente pentru tratamentul infecțiilor micotice, cum sunt itraconazol, ketoconazol (cu excepția șamponului), posaconazol sau voriconazol
 - medicamente pentru tratamentul infecțiilor, cum este antibioticul claritromicină sau telitromicină
 - medicamente pentru tratamentul infecției HIV, cum sunt cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir
 - medicamente pentru hepatită cronică, precum boceprevir și telaprevir
 - un medicament pentru depresie, nefazodonă
 - un medicament pentru tuberculoză, rifampicină
 - medicamente pentru convulsii, precum carbamazepină, fenobarbital și fenitoină

- medicamente pe bază de plante pentru depresie, sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Atenționări și precauții

Poate dura câteva zile sau chiar câteva săptămâni până când acest medicament își face efectul pe deplin. Adresați-vă medicului dacă aveți întrebări în legătură cu acest medicament.

Înainte să luați Latuda sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, mai ales dacă aveți:

- gânduri suicidare sau comportament suicidar
- boala Parkinson sau demență
- ați fost diagnosticat cu o boală ale cărei simptome includ temperatură crescută și rigiditate musculară (cunoscută și sub denumirea de sindrom neuroleptic malign) sau dacă ați manifestat vreodată rigiditate, tremor sau probleme de mișcare (simptome extrapiramidale) sau mișcări anormale ale limbii sau feței (dischinezie tardivă). Trebuie să știți că aceste boli pot fi cauzate de acest medicament
- o boală de inimă sau tratament pentru o boală de inimă care vă face să fiți predispus la scăderea tensiunii arteriale sau dacă există în antecedentele dumneavoastră familiale bătăi neregulate ale inimii (incluzând prelungirea intervalului QT)
- antecedente de episoade convulsive (crize) sau epilepsie
- antecedente de cheaguri de sânge sau dacă altcineva din familia dumneavoastră a avut cheaguri de sânge, deoarece medicamentele pentru schizofrenie au fost asociate cu formarea cheagurilor de sânge
- creșterea în volum a sânilor la bărbați (ginecomastie), descărcarea de lapte prin mamelon (galactoree), absența menstruației (amenoree) sau disfuncție erectilă
- diabet zaharat sau sunteți predispus la diabet zaharat
- funcție scăzută a rinichilor
- funcție scăzută a ficatului
- o creștere în greutatea
- o scădere a tensiunii arteriale când stați în picioare, care poate provoca leșin.
- dependența de opioide (tratată cu buprenorfină) sau durerea severă (tratată cu opioide) sau depresia sau alte afecțiuni tratate cu antidepresive. Utilizarea acestor medicamente împreună cu Latuda poate determina apariția sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi „Latuda împreună cu alte medicamente”).

Dacă aveți oricare dintre aceste boli, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece acesta ar putea dori să vă ajusteze doza, să vă monitorizeze cu mai multă atenție sau să oprească tratamentul cu Latuda.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 13 ani.

Latuda împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă luați:

- orice medicamente care acționează de asemenea la nivelul creierului, deoarece efectele acestora se pot cumula în mod negativ cu efectele Latuda la nivelul creierului
- medicamente care scad tensiunea arterială, deoarece și acest medicament poate scădea tensiunea arterială
- medicamente pentru boala Parkinson și sindromul picioarelor neliniștite (de exemplu levodopa), deoarece acest medicament îi poate reduce efectele
- medicamente care conțin derivați alcaloizi din secară cornută (utilizate pentru tratamentul migrenelor) și alte medicamente, incluzând terfenadină și astemizol (utilizate pentru tratamentul febrei fânului și al altor boli alergice), cisapridă (utilizată pentru tratamentul unor probleme digestive), pimizidă (utilizată pentru tratamentul unor boli psihice), chinidină (utilizată pentru tratamentul unor boli de inimă), bepridil (utilizat pentru tratamentul durerilor la nivelul pieptului)

- medicamente care conțin buprenorfină (utilizate în tratamentul dependenței de opioide) sau opioide (utilizate în tratamentul durerii severe) sau antidepresive precum moclobemidă, tranilcipromină, citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, duloxetină, venlafaxină, amitriptilină, doxepină sau trimipramină. Aceste medicamente pot interacționa cu Latuda și este posibil să aveți simptome precum contracții musculare ritmice, involuntare, inclusiv ale mușchilor care controlează mișcările ochilor, agitație, halucinații, comă, transpirație în exces, tremor, reflexe exacerbate, tensiune musculară crescută, temperatură corporală peste 38 °C. Dacă manifestați astfel de simptome, adresați-vă medicului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente, deoarece ar putea fi necesar ca medicul să vă modifice doza medicamentului respectiv în timpul tratamentului cu Latuda.

Următoarele medicamente pot crește concentrațiile de lurasidonă din sângele dumneavoastră:

- diltiazem (pentru tratamentul tensiunii arteriale mari)
- eritromicină (pentru tratamentul infecțiilor)
- fluconazol (pentru tratamentul infecțiilor micotice)
- verapamil (pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al durerilor în piept).

Următoarele medicamente pot scădea concentrațiile de lurasidonă din sângele dumneavoastră:

- amprenavir, efavirenz, etravirină (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- aprepitant (pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor)
- amodafinil, modafinil (pentru tratamentul somnolenței)
- bosentan (pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al ulcerărilor de la nivelul degetelor de la mâini)
- nafcilină (pentru tratamentul infecțiilor)
- prednison (pentru tratamentul bolilor inflamatorii)
- rufinamidă (pentru tratamentul episoadelor convulsive).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente, deoarece ar putea fi necesar ca medicul să vă modifice doza de Latuda.

Latuda împreună cu alimente, băuturi și alcool

Alcoolul etilic trebuie evitat când luați acest medicament. Aceasta deoarece alcoolul etilic va avea un efect cumulativ negativ.

Nu beți suc de grepfrut în timp ce luați acest medicament. Grepfrutul poate afecta modul în care acționează acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii decât dacă medicul dumneavoastră a fost de acord cu acest lucru.

Dacă medicul dumneavoastră decide că beneficiul potențial al tratamentului în timpul sarcinii justifică riscul potențial pentru făt, medicul vă va monitoriza cu atenție bebelușul după naștere. Aceasta deoarece pot apărea următoarele simptome la fătul unei mame care a utilizat lurasidonă în ultimul trimestru (ultimele trei luni) de sarcină:

- tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire.

Dacă bebelușul dumneavoastră manifestă oricare dintre aceste simptome, trebuie să vă adresați medicului.

Nu se cunoaște dacă lurasidona trece în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu acest medicament pot apărea somnolență, amețeală și probleme de vedere (vezi punctul 4 Reacții adverse posibile). Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți echipamente sau utilaje înainte de a ști că acest medicament nu vă influențează în mod negativ.

Latuda conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”

3. Cum să luați Latuda

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul va decide care este doza dumneavoastră, iar acest lucru poate depinde de:

- cât de bine răspundeți la o doză
- dacă luați alte medicamente (vezi pct. 2 Latuda împreună cu alte medicamente)
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul.

Adulți (vârsta de 18 ani și mai mare)

Doza inițială recomandată este 37 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate crește sau scădea doza în intervalul cuprins între 18,5 mg și 148 mg o dată pe zi. Doza maximă nu trebuie să depășească 148 mg o dată pe zi.

Adolescenți cu vârsta de 13-17 ani

Doza inițială recomandată este lurasidonă 37 mg o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate crește sau scădea doza în intervalul cuprins între 37 mg și 74 mg o dată pe zi. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 74 mg.

Cum să luați Latuda

Înghițiți comprimatul (comprimatele) întreg(i) cu apă, pentru a nu simți gustul amar. Trebuie să luați doza zilnic, cu regularitate, la aceeași oră, pentru a vă fi mai ușor să vă amintiți. Trebuie să luați acest medicament în timpul mesei sau imediat după ce ați mâncat, deoarece acest lucru vă ajută organismul să asimileze medicamentul și îi permite acestuia să acționeze mai bine.

Dacă luați mai mult Latuda decât trebuie

Dacă luați o cantitate mai mare decât trebuie din acest medicament, adresați-vă imediat medicului.

Este posibil să manifestați somnolență, oboseală, mișcări anormale ale corpului, probleme când stați în picioare și când mergeți, amețeală din cauza tensiunii arteriale mici și bătăi anormale ale inimii.

Dacă uitați să luați Latuda

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați doza următoare în ziua de după doza uitată. Dacă uitați să luați două sau mai multe doze, adresați-vă medicului.

Dacă încetați să luați Latuda

Dacă încetați să luați acest medicament, efectele acestuia se vor pierde. Nu trebuie să încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă spune să faceți acest lucru, deoarece este posibil ca simptomele dumneavoastră să reapară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați oricare dintre simptomele următoare, solicitați imediat asistență medicală:

- o reacție alergică severă, manifestată prin febră, umflarea gurii, feței, buzei sau limbii, dificultăți de respirație, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele și, uneori, scăderea tensiunii arteriale (hipersensibilitate). Aceste reacții se observă frecvent (pot afecta până la 1 persoană din 10)
- o erupție gravă la nivelul pielii, însoțită de bășici, care afectează pielea, gura, ochii și organele genitale (sindrom Stevens-Johnson). Această reacție se observă cu frecvență necunoscută
- febră, transpirații, rigiditate musculară și stare de conștiență redusă. Acestea ar putea fi simptome ale unei afecțiuni numite sindrom neuroleptic malign. Aceste reacții se observă rar (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- cheaguri de sânge în vene, mai ales la nivelul picioarelor (simptomele includ umflare, durere și înroșirea piciorului), care se pot deplasa prin vase de sânge până la plămâni, determinând durere în piept și dificultăți de respirație. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, solicitați imediat asistență medicală.

De asemenea, pot apărea următoarele reacții adverse la adulți:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- senzație de neliniște și imposibilitatea de a sta pe loc
- greață (senzație de rău)
- insomnie.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Parkinsonism: acesta este un termen medical care descrie multe simptome care includ: creșterea secreției de salivă sau apă în gură, salivă în exces, spasme când îndoiți membrele, mișcări lente, reduse sau diminuate ale corpului, lipsa expresiei faciale, tensiune musculară, rigiditate la nivelul cefei, rigide musculare, pași mici, târâți, grăbiți și lipsa mișcărilor normale ale brațelor în timpul mersului, clipe persistent ca răspuns la lovirea ușoară a frunții (un reflex anormal)
- probleme de vorbire, mișcări musculare neobișnuite; o serie de simptome cunoscute sub denumirea de simptome extrapiramidale (SEP) care de regulă implică mișcări musculare involuntare, neobișnuite, fără sens
- bătăi rapide ale ritmului inimii
- creșterea tensiunii arteriale
- amețală
- spasme musculare și rigiditate musculară
- vărsături (stare de rău)
- diaree
- durere de spate
- erupție trecătoare pe piele și mâncărimi
- indigestie
- uscăciune a gurii sau salivă în exces
- dureri abdominale
- somnolență, oboseală, agitație și anxietate
- creștere în greutate
- creșterea creatinfosfokinazei (o enzimă din mușchi) care se observă la analizele de sânge
- creșterea concentrațiilor creatininei (un marker al funcționării rinichilor) observată la analizele de sânge
- scăderea poftei de mâncare.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- vorbire neclară
- coșmaruri
- dificultăți de înghițire

- iritarea membranei care căptușește stomacul
- senzație bruscă de anxietate
- convulsii (crize)
- durere la nivelul pieptului
- dureri musculare
- pierderea temporară a cunoștinței
- senzație de învârtire
- impulsuri nervoase anormale la nivelul inimii
- bătăi lente ale ritmului inimii puls încetinit
- dureri articulare
- probleme la mers
- postură rigidă
- creșterea concentrațiilor prolactinei din sânge, glucozei din sânge (zahărului din sânge), unor enzime ale ficatului, care se observă la analizele de sânge
- scăderea tensiunii arteriale când stați în picioare, ceea ce poate determina leșin
- răceală obișnuită
- bufeuri
- vedere încețoșată
- transpirație în exces
- durere la urinare
- mișcări necontrolate ale gurii, limbii și membrelor (dischinezie tardivă)
- concentrații scăzute ale sodiului în sânge, care pot cauza oboseală și confuzie, spasme musculare, crize convulsive și comă (hiponatriemie)
- lipsa energiei (letargie)
- gaze (flatulență)
- durere de ceafă
- probleme de erecție
- menstruații dureroase sau absența menstruației
- număr redus de globule roșii (care transportă oxigen în corp).

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000):

- rabdomioliză, care reprezintă dezintegrarea fibrelor musculare, ceea ce conduce la eliberarea conținutului fibrei musculare (mioglobină) în fluxul sanguin și se manifestă prin durere musculară, senzație de rău, confuzie, puls și ritm cardiac anormal și posibil urină de culoare închisă
- creșterea eozinofilelor (un tip de globule albe)
- umflare sub suprafața pielii (angioedem)
- rănirea deliberată a propriei persoane
- accident vascular cerebral
- insuficiență renală
- număr redus de globule albe (care luptă împotriva infecțiilor)
- dureri la nivelul sânilor, secreție de lapte din sâni
- moarte subită.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- număr redus ale unui subgrup de globule albe (neutrofile)
- tulburări ale somnului
- nou-născuții pot manifesta următoarele: agitație, tonus muscular crescut sau scăzut, tremor, somnolență, probleme de respirație sau hrănire
- creșterea anormală în volum a sânilor.

La persoanele vârstnice cu demență, s-a raportat un număr ușor crescut de decese la pacienții care luau medicamente pentru schizofrenie comparativ cu cei care nu luau aceste medicamente.

De asemenea, pot apărea următoarele reacții adverse la adolescenți:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- senzație de neliniște și imposibilitatea de a sta pe loc
- cefalee
- somnolență
- greață (senzație de rău).

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- scăderea sau creșterea apetitului pentru alimente
- vise anormale
- dificultăți la adormire, tensiune, agitație, anxietate și iritabilitate
- slăbiciune fizică, stare de oboseală
- depresie
- tulburare psihotică: acesta este un termen medical care descrie mai multe boli mintale care cauzează gândire și percepții anormale; persoanele care suferă de psihoză pierd contactul cu realitatea
- simptome de schizofrenie
- deficit de atenție
- senzație de învârtire
- mișcări involuntare anormale (diskinezie)
- tonus muscular anormal, inclusiv torticolis și deviere involuntară a ochilor în sus,
- Parkinsonism: acesta este un termen medical care descrie multe simptome care includ: creșterea secreției de salivă sau apă în gură, salivă în exces, spasme când îndoiți membrele, mișcări lente, reduse sau diminuate ale corpului, lipsa expresiei faciale, tensiune musculară, rigiditate la nivelul cefei, rigiditate musculară, pași mici, târâți, grăbiți și lipsa mișcărilor normale ale brațelor în timpul mersului, clipit persistent ca răspuns la lovirea ușoară a frunții (un reflex anormal)
- bătăi ale inimii rapide
- tulburări ale tractului digestiv (constipație)
- uscăciune a gurii sau salivă în exces
- vărsături
- transpirație în exces
- rigiditate musculară
- probleme de erecție
- creșterea creatinfosfokinazei (o enzimă din mușchi) care se observă la analizele de sânge
- creșterea prolactinei (un hormon), observată la analizele de sânge
- creștere sau scădere în greutate.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- hipersensibilitate
- răceală obișnuită, infecție a gâtului și a nasului
- activitate redusă a tiroidei, inflamație a tiroidei
- comportament agresiv, comportament impulsiv
- apatie
- stare confuzională
- stare depresivă
- separarea proceselor mentale normale (disociere)
- halucinații (auditive sau vizuale)
- gânduri de omucidere
- dificultăți la adormire
- scăderea sau creșterea apetitului sexual
- lipsa energiei
- modificări ale stării mentale
- gânduri obsesive
- sentiment de anxietate acută sau debilitantă (atac de panică)

- mișcări involuntare fără niciun scop (hiperactivitate psihomotorie)
- hiperactivitatea mușchilor din corp (hiperkinezie), incapacitatea de a sta liniștit (agitație)
- nevoia incontrolabilă de a mișca picioarele (sindromul picioarelor neliniștite), mișcări necontrolate ale gurii, limbii și membrelor (dischinezie tardivă)
- tulburări ale somnului
- gânduri suicidare intenționate
- gânduri anormale
- lipsa echilibrului (senzație de învârtire)
- modificarea gustului
- tulburări de memorie
- senzație cutanată anormală (parestezie)
- senzație similară cu purtarea unei bentițe strânse pe cap (cefalee de tensiune), migrenă
- dificultate la focalizarea ochilor, vedere încețoșată
- sensibilitate crescută a auzului
- palpitații, modificări ale ritmului cardiac
- scăderea tensiunii arteriale când stați în picioare, ceea ce poate determina leșin
- creșterea tensiunii arteriale
- durere sau tulburări ale stomacului
- lipsa sau secreția insuficientă a salivei
- diaree
- indigestie
- uscăciunea buzelor
- durere dentară
- absența parțială sau completă a părului, creșterea anormală a părului
- erupție trecătoare pe piele, urticarie
- spasme musculare și rigiditate musculară, dureri musculare
- dureri articulare, dureri de brațe și picioare, durere la nivelul maxilarului
- prezența bilirubinei în urină, prezența proteinei în urină, un marker al funcției renale
- durere sau dificultate la urinare, urinare frecventă, disfuncție renală
- disfuncție sexuală
- dificultate la ejaculare
- mărirea anormală de volum a sânilor, dureri la nivelul sânilor, secreție de lapte din sâni
- ciclu menstrual absent sau neregulat
- zgomote și mișcări necontrolate (Sindromul Tourette)
- frisoane
- probleme la mers
- stare generală de rău
- durere la nivelul pieptului
- febră
- supradozaj intenționat
- efecte asupra funcției tiroidei, care se observă la analizele de sânge valoare crescută a colesterolului, valoare crescută a trigliceridelor, valoare scăzută a lipoproteinei cu densitate mare, valoare scăzută a lipoproteinei cu densitate mică, care se observă la analizele de sânge
- creșterea concentrațiilor glucozei din sânge (zahărului din sânge), unor enzime ale ficatului (un marker al funcției hepatice), care se observă la analizele de sânge
- creșterea sau scăderea concentrațiilor de testosteron din sânge, creșterea concentrațiilor de hormon de stimulare tiroidiană, care se observă la analizele de sânge
- modificări pe electrocardiogramă
- scăderea hemoglobinei, valori scăzute de globule albe (care luptă împotriva infecțiilor), care se observă la analizele de sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Latuda

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Latuda

- Substanța activă este lurasidonă.
Fiecare 18,5 mg comprimat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 18,6 mg lurasidonă.
Fiecare 37 mg comprimat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 37,2 mg lurasidonă.
Fiecare 74 mg comprimat conține clorhidrat de lurasidonă echivalent cu 74,5 mg lurasidonă.
- Celelalte componente sunt manitol, amidon pregelatinizat, croscarmeloză sodică, hipromeloză 2910, stearat de magneziu (E 470b), dioxid de titan (E171), macrogol, oxid galben de fier (E172) (prezent în comprimatele de 74 mg), indigotină (E132) (prezentă în coprimetele de 74 mg) și ceară de carnauba (E903).

Cum arată Latuda și conținutul ambalajului

- Latuda 18,5 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, inscripționate cu „LA”
- Latuda 37 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, inscripționate cu „LB”
- Latuda 74 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, de culoare verde deschis, inscripționate cu „LD”.

Latuda comprimate filmate sunt disponibile în ambalaje conținând 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 sau 98 x 1 comprimate filmate în blistere cu doze unitare perforate din aluminiu/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/ Belgique/ Belgien CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Lithuania/ Lietuva CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Bulgaria/ България Анджелини Фарма България ЕООД office@angelini.bg	Luxembourg/ Luxemburg CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Hungary/ Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft office@angelini.hu
Denmark/ Danmark CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Malta CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Germany/ Deutschland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Netherlands/ Nederland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Estonia/ Eesti CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Norway/ Norge CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Greece/ Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
Spain/ España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 00	Poland/ Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda apoio.utente@angelini.pt
Croatia/ Hrvatska Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Romania/ România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovenia/ Slovenija Bonifar d.o.o. Tel: + 386 1 235 0490
Iceland/ Ísland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovak republic/ Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk

Italy/ Italia Angelini S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Suomi/ Finland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Cyprus/Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Sweden/ Sverige CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Latvia/ Latvija CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Northern Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.