

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 18,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид еквивалентен на 18,6 mg луразидон (lurasidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Latuda 18,5 mg филмирани таблетки: бели до почти бели, филмирани кръгли таблетки с диаметър 6 mm с вдлъбнато релефно означение "LA"

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Latuda е показан за лечение на шизофрения при възрастни пациенти на 18 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза луразидон е 37 mg веднъж дневно. Не се налага титриране на началната доза. Лекарството е ефективно в дозов диапазон от 37 до 148 mg веднъж дневно. Повишаване на дозата трябва да се извършва въз основа на преценката на лекаря и наблюдавания клиничен отговор. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 148 mg.

Пациенти с доза по-висока от 111 mg веднъж дневно, прекратили лечението повече от 3 дни трябва да започнат отново лечение с доза 111 mg веднъж дневно и да титрират оптималната си доза. За всички останали дози пациентите може да започнат отново лечение с техните предишни дози, без последващо титриране.

Хора в старческа възраст

Препоръките за дозиране при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CrCl) \geq 80 ml/min) са същите като при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, тъй като при пациентите в старческа възраст може да има намалена бъбречна функция, може да се наложат корекции на дозата според състоянието на бъбречната им функция (вж. "Бъбречно увреждане" по-долу).

Данните за хора в старческа възраст, лекувани с високи дози луразидон са ограничени. Липсват данни за хора в старческа възраст, лекувани със 148 mg Latuda. Изисква се внимание при лечение на пациенти на възраст \geq 65 години с по-високи дози Latuda.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата на луразидон при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен.

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен ($\text{CrCl} \geq 30$ и < 50 ml/min), тежка степен ($\text{CrCl} > 15$ и < 30 ml/min) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) ($\text{CrCl} < 15$ ml/min), препоръчителната начална доза е 18,5 mg, а максималната доза не трябва да превишава 74 mg веднъж дневно. Latuda не трябва да се използва при пациенти с ТСББ, освен ако потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове. Ако се използва ТСББ, препоръчително е клинично мониториране.

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на луразидон при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (клас В по Child-Pugh) и тежка степен (клас С по Child-Pugh). Препоръчителната начална доза е 18,5 mg. Максималната дневна доза при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен не трябва да превишава 74 mg, а при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен не трябва да превишава 37 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на луразидон при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните в момента данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат направени.

Корекции на дозата поради взаимодействия

Препоръчва се начална доза 18,5 mg, а максималната доза на луразидон не трябва да превишава 74 mg веднъж дневно в комбинация с умерени инхибитори на СYP3A4. Корекция на дозата на луразидон може да се наложи в комбинация със слаби и умерени индуктори на СYP3A4 (вж. Точка 4.5). За мощни СYP3A4 инхибитори и индуктори вижте точка 4.3.

Преминаване от едни на други антипсихотични лекарствени продукти

Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти е необходимо лекарско наблюдение при преминаването от един антипсихотичен продукт на друг, ако се счита подходящо от медицинска гледна точка.

Начин на приложение

Latuda филмирани таблетки са за перорално приложение и трябва да се приемат веднъж дневно с храна.

Ако се приемат без храна, се очаква експозицията на луразидон да е значително по-ниска в сравнение с приемането на таблетките с храна (вж. точка 5.2).

Таблетките Latuda трябва да се поглъщат цели, за да не се усеща горчивият им вкус. Таблетките Latuda трябва да се приемат по едно и също време всеки ден, за да се подпомогне спазването на режима на лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоназол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, фориконазол) и мощни индуктори на СYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. Точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение, подобрението на клиничното състояние на пациентите може да отнеме няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да се проследяват стриктно.

Суицидност

Появата на суицидно поведение е присъща за психотичните заболявания и в някои случаи се съобщава рано след започване или преминаване от една към друга антипсихотична терапия. Антипсихотичната терапия трябва да се съпътства от стриктно наблюдение на високорисковите пациенти.

Болест на Паркинсон

Ако се предписват на пациенти с болест на Паркинсон, антипсихотичните лекарства могат да обострят наличните паркинсонови симптоми. Затова лекарите трябва да преценят рисковете и ползите при предписване на Latuda, на пациенти с болест на Паркинсон.

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Лекарствените продукти с характеристики на антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с екстрапирамидни нежелани реакции, включително ригидност, тремор, масковидно лице, дистонии, изтичане на слюнка, приведена поза и нарушена походка. В плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с шизофрения е имало повишена поява на ЕПС след лечение с луразидон в сравнение с плацебо.

Тардивна дискинезия

Лекарствените продукти с характеристики на антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Ако се появят белези и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли прекратяване на приема на всички антипсихотици, включително луразидон.

Сърдечно-съдови нарушения/удължаване на QT-интервала

Луразидон трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала, хипокалиемия, както и при едновременно приложение с други лекарствени продукти, за които се счита, че удължават QT-интервала.

Гърчове

Луразидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други заболявания, които могат да понижат прага за гърчове.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При приложение на антипсихотици, включително луразидон, е съобщавана поява на невролептичен малигнен синдром, характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност, променено съзнание и повишени нива на креатин фосфокиназа в серума. Като допълнителни симптоми може да има миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В такъв случай приемът на всички антипсихотици, включително луразидон, трябва да се прекрати.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Луразидон не е проучван при пациенти в старческа възраст с деменция.

Обща смъртност

В мета-анализ на 17 контролирани клинични проучвания, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, е имало повишен риск от смъртност в сравнение с плацебо.

Мозъчно-съдов инцидент

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при популация от пациенти с деменция е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при лечение с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Луразидон трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Венозна тромбоемболия

При антипсихотичните лекарствени продукти са съобщавани случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ). Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискове за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечение с луразидон и да се вземат превантивни мерки.

Хиперпролактинемия

Луразидон повишава нивата на пролактин вследствие на антагонизма спрямо допаминовите D2 рецептори.

Наддаване на тегло

При употреба на атипични антипсихотици е наблюдавано наддаване на тегло. Препоръчително е клинично мониториране на теглото.

Хипергликемия

В клинични проучвания с луразидон са съобщавани редки случаи на нежелани реакции, свързани с нивото на кръвната захар, напр. повишаване на захарта. Подходящо клинично мониториране е желателно при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Ортостатична хипотония/синкоп

Луразидон може да причини ортостатична хипотония, вероятно поради антагонистичното си действие спрямо $\alpha 1$ -адренергичните рецептори. При пациенти, които са склонни към хипотония, трябва да се обмисли мониториране на ортостатичните жизнени показатели.

Бъбречно увреждане

Корекция на дозата се препоръчва за пациенти с умерено и тежко нарушена бъбречна функция и при пациенти с ТСББ. Употребата при ТСББ не е изследвана и затова луразидон не трябва да се използва при пациенти с ТСББ, освен в случаи, когато потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове. Ако се използва при пациенти с ТСББ, желателно е клинично мониториране (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с нарушена чернодробна функция в умерена и тежка степен (клас В и С по Child-Pugh) (вж. Точки 4.2 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция в тежка степен.

Взаимодействие със сок от грейпфрут

Приемането на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон (вж. Точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Като се имат предвид основните ефекти върху централната нервна система на луразидон, лекарството не трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и с алкохол.

Препоръчително е повишено внимание при предписване на луразидон с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, напр. антиаритмични лекарства от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) и антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлокин).

Фармакокинетични взаимодействия

Едновременното приложение на луразидон и сок от грейпфрут не е оценявано. Сокът от грейпфрут инхибира CYP3A4 и може да повиши серумната концентрация на луразидон. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон.

Възможност други лекарствени продукти да повлияят върху луразидон

Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фармакодинамичния си ефект чрез допаминергичните и серотониновите рецептори. Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 се метаболизират основно от CYP3A4.

CYP3A4 инхибитори

Луразидон е противопоказан със силни инхибитори на CYP3A4 (например боцепревир, кобицистат, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, фориконазол) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 инхибитор кетоконазол е довело до 9- и 6-кратно повишаване на експозицията на луразидон и неговия активен метаболит ID-14283.

Едновременното приложение на луразидон с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 в умерена степен (напр. дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил) може да повиши експозицията на луразидон. Умерените инхибитори на CYP3A4, е установено, че довеждат до 2-5кратно повишаване на експозицията CYP3A4 субстратите.

Едновременното приложение на луразидон с дилтиазем (лекарствена форма с бавно освобождаване), умерен CYP3A4 инхибитор, е довело до 2,2- и 2,4-кратно повишение на експозицията на луразидон и ID-14283 респективно (вж. Точка 4.2). Употребата на лекарствена форма с незабавно освобождаване дилтиазем може доведе до по-голямо нарастване на експозицията на луразидон.

CYP3A4 индуктори

Луразидон е противопоказан с мощни CYP3A4 индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. Точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 индуктор рифампицин е довело до 6-кратно намаление на експозицията на луразидон.

Едновременното приложение на луразидон със слаби (напр. армодафинил, ампренавир, апрепитант, преднизон, руфинамид) или умерени (напр. босентан, ефавиренц, ентравирин, модафинил, нафцилин) индуктори на CYP3A4, се очаква да доведе до <2-кратно намаляване на експозицията на луразидон по време на едновременното приложение и до 2 седмици след прекратяване на приема на слабите или умерени индуктори на CYP3A4.

Когато луразидон се прилага с мощни или умерени CYP3A4 индуктори е необходимо ефикасността на луразидон внимателно да се проследява и може да се наложи адаптиране на дозата.

Транспортери

Луразидон е субстрат на P-gp и BCRP *in vitro* и *in vivo*, и значението на това е неясно. Едновременното приложение на луразидон с P-gp и BCRP инхибитори може да повиши експозицията на луразидон.

Възможност луразидон да повлияе върху други лекарствени продукти

Едновременното приложение на луразидон с мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, е довело до < 1,5-кратно повишаване на експозицията на мидазолам. Препоръчително е мониториране при едновременно приложение на луразидон и субстрати на CYP3A4, за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]).

Едновременното приложение на луразидон с дигоксин (субстрат на P-gp) не е довело до повишаване на експозицията на дигоксин и много малко е повишило C_{max} (1,3-кратно) и затова се счита, че луразидон може да се прилага едновременно с дигоксин. Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксовия транспортер P-gp и клинично значение на инхибирането на чревния P-gp не може да се изключи. Едновременното приложение на P-gp субстрата дабигатран етексилат може да доведе до повишени плазмени концентрации на дабигатран.

Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксовия транспортер BCRP и клинично значение на инхибирането на чревния BCRP не може да се изключи. Едновременното приложение BCRP субстрати може да доведе до повишение на плазмените концентрации на тези субстрати.

Едновременното приложение на луразидон с литий показва, че литият има клинично пренебрежими ефекти върху фармакокинетиката на луразидон, следователно не се налага адаптиране на дозата на луразидон при едновременно приложение с литий. Луразидон не повлиява концентрациите на лития.

Клинично проучване за лекарствени взаимодействия, изследващо ефекта на едновременното приложение на луразидон при пациенти, приемащи комбинирани перорални контрацептиви, включително норгестимат и етинилестрадиол, показа, че луразидон няма клинични или статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на контрацептивите или нивата на глобулина, свързващ половите хормони (sex hormone binding globulin (SHBG)). Следователно луразидон може да се прилага едновременно с перорални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на луразидон при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Луразидон не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако няма категорична необходимост.

При новородени с експозиция на антипсихотици (включително луразидон) по време на третия триместър има риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които може да са разнообразни по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за превъзбудено състояние, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушено хранене. Следователно новородените трябва внимателно да се монитират.

Кърмене

Луразидон се екскретира в млякото при плъхове по време на лактация (вж. точка 5.3). Не е известно дали луразидон/метаболитите се екскретират в кърмата. Кърмене при жени,

получаващи Latuda, трябва да се обмисля само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за детето.

Фертилитет

Проучванията при животни показват много ефекти върху фертилитета, предимно свързани с повишаване на пролактина, които не се считат за значими за репродуктивните функции при хората (вж. Точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Луразидон повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да са внимателни при работа с опасни машини, включително моторни превозни средства, докато се уверят, че луразидон не им влияе отрицателно (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на луразидон е оценявана при дози на луразидон 18,5 – 148 mg в клинични проучвания при пациенти с шизофрения, лекувани в продължение на до 52 седмици и при постмаркетингово наблюдение. Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 10\%$) са акатизия и сомнолентност, които са били дозозависими до 111 mg дневно.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) въз основа на комбинирани данни са показани по системно-органични класове и по-предпочитан термин по-долу. Честотата на съобщените НЛР в клиничните проучвания е представена в табличен вид по категории спрямо честотата. Прилагат се следните термини и честоти: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите според честотата нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тежестта им.

Таблица 1

Системо-органичен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Назофарингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Еозинофилия	Левкопения**** Неутропения**** Анемия****
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			
Нарушения на метаболизма и храненето		Надаване на тегло	Намален апетит Повишена кръвна захар Хипонатриемия		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Психични нарушения		Инсомния Ажитация Тревожност Безпокойство	Кошмарни сънища Кататония		Суицидно поведение**** Панически атаки**** Нарушение на съня****
Нарушения на нервната система	Акатизия Сомнолентност*	Паркинсонизъм** Замаяност Дистония*** Дискинезия	Летаргия Дизартрия Късна дискинезия	Невролептичен малигнен синдром (NMS)	Гърч****
Нарушения на очите			Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта					Световъртеж****
Сърдечни нарушения			Тахикардия		Стенокардия**** АВ блок първа степен**** Брадикардия****
Съдови нарушения			Хипертония Хипотония Ортостатична хипотония Зачервяване Повишено кръвно налягане		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Повръщане Диспепсия Хиперсекреция на слюнка Сухота в устата Болка в горната част на корема Дискомфорт в стомаха	Флатуленция		Диария**** Дисфагия**** Гастрит****
Хепатобилиарни нарушения			Повишена аланин аминотрансфераза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус	Хиперхидроза	Ангиоедем	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна скованост Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Ставна скованост Миалгия Болка във врата Болка в гърба	Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишаване на серумния креатинин	Дизурия		Бъбречна недостатъчност* ***

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Синдром на отнемане при новороденото (вж. 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Повишен пролактин в кръвта		Уголемяване на гърдите**** Болка в гърдите**** Галакторея**** Еректилна дисфункция**** Аменорея**** Дисменорея****
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Нарушение на походката		Внезапна смърт, която може да се свърже с подлежащо сърдечно-съдово заболяване, наблюдавана по време на програмата за клинично разработване****

*Сомнолентност включва термините за нежелани реакции: хиперсомния, хиперсомнолентност, седация и сомнолентност

**Паркинсонизъм включва термините за нежелани реакции: брадикинезия, ригидност с феномен на зъбчатото колело, изтичане на слюнка, екстрапирамидно нарушение, хипокинезия, мускулна ригидност, паркинсонизъм, психомоторна ретардация и тремор

***Дистония включва термините за нежелани реакции: дистония, окулогирична криза, оромандибуларна дистония, спазъм на езика, тортиколис и тризмус.

****Нежелани лекарствени реакции, забелязани във фаза 2 и 3 контролирани и неконтролирани проучвания; въпреки това честотата на поява за тези НЛР е твърде ниска за определяне на честота.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Публикувани са постмаркетингови съобщения за клинично сериозни случаи на кожни и други реакции на свръхчувствителност във връзка с лечението с луразидон, включително някои съобщения за синдром на Stevens-Johnson.

Събития от интерес за класа

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС): В краткосрочните плацебо-контролирани проучвания честотата на съобщаваните събития, свързани с ЕПС, с изключение на акатизия и безпокойство, е 13,5% за пациентите, лекувани с луразидон, спрямо 5,8% за пациентите, получавали плацебо. Честотата на акатизията за пациентите, лекувани с луразидон, е 12,9% спрямо 3,0% за пациентите, получавали плацебо.

Дистония: Симптомите на дистония, продължителни абнормни контракции на мускулни групи, могат да се проявят при чувствителни лица в първите няколко дни от лечението. Симптомите на дистония включват: спазми на мускулите на врата, понякога прогресиращи до стягане на гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да възникнат при ниски дози, те се появяват по-често и с по-голяма тежест при по-високи концентрации и по-високи дози на антипсихотичните лекарствени продукти от първо поколение. По-висок риск за остра дистония се наблюдава при мъже и в по-младите възрастови групи.

Венозна тромбоемболия: При употреба на антипсихотични лекарства са съобщени случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза, с неизвестна честота.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Лечение при предозиране

Няма специфичен антидот на луразидон, затова трябва да се приложат подходящи поддържащи мерки и стриктното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяване на пациента.

Сърдечно-съдовото мониториране трябва да започне веднага, включително непрекъснато електрокардиографско мониториране за възможни аритмии. Ако се прилага антиаритмична терапия, дизопирамид, прокаинамид и хинидин носят теоретичен риск от ефекти, свързани с удължаване на QT интервала, в случаите когато се прилагат при пациенти с остро предозиране на луразидон. По подобен начин алфа-блокиращите свойства на бретилиум могат да се прибавят към тези на луразидон, водейки до проблемна хипотония.

Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да се лекуват с подходящи мерки. Не трябва да се използват адреналин и допамин, или други симпатикомиметици с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията в условията на индуцирана от луразидон алфа-блокада. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се прилагат антихолинергични лекарствени продукти.

Трябва да се обмисли извършване на стомашна промивка (след интубация, ако пациентът не е в съзнание) и приложение на активен въглен заедно с лаксатив.

Възможността за обнубилация, гърчове или дистонична реакция на главата и врата след предозиране могат да създадат риск за аспирация при индуцирано повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, антипсихотици. АТС код: N05AE05

Механизъм на действие

Луразидон е селективен блокер на ефектите на допамина и моноамините. Луразидон се свързва здраво с допаминергичните D2- и серотонинергичните 5-HT_{2A} и 5-HT₇-рецептори с висок афинитет за свързване съответно 0,994, 0,47 и 0,495 nM. Той блокира и α ₂-адренергичните рецептори и α _{2a}-адренергичните рецептори с афинитет за свързване съответно 10,8 и 40,7 nM. Освен това луразидон показва парциален агонизъм спрямо 5HT-1A рецепторите с афинитет за свързване 6,38 nM. Луразидон не се свързва с хистаминергичните или мускариновите рецептори.

Механизмът на действие на второстепенния активен метаболит на луразидон ID-14283 е подобен на този на луразидон.

Дози на луразидон от 9 до 74 mg (10 до 80 mg луразидонов хидрохлорид), прилагани на здрави лица, са довели до дозо-зависимо намаляване на свързването на 11С-раклоприд, D2/D3-рецепторен лиганд, в nucleus caudatus, putamen и вентралния стриатум, установено чрез позитронно-емисионна томография.

Фармакодинамични ефекти

В основните проучвания за клинична ефикасност, луразидон е бил прилаган в дози от 37 до 148 mg (еквивалентно на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид).

Клинична ефикасност

Ефикасността на луразидон при лечение на шизофрения е демонстрирана в пет многоцентрови, плацебо-контролирани, двойнослепи, 6-седмични проучвания при пациенти, които са отговаряли на критериите за шизофрения в Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)). Дозите на луразидон, които са били различни в петте проучвания, са били в диапазон от 37 до 148 mg луразидон (еквивалентни на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид) веднъж дневно. В краткосрочни проучвания първичната крайна точка за ефикасност е дефинирана като средната промяна от изходно ниво до Седмица 6 в общите резултати по скалата за Позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), валидирана многокомпонентна скала, съставена от пет фактора за оценка на позитивни симптоми, негативни симптоми, дезорганизирани мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и безпокойство/депресия. Луразидон е демонстрирал по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо във фаза 3 проучванията (вж. Таблица 2). Луразидон е показал значително разделяне от плацебо още от Ден 4. В допълнение, луразидон е имал по-добри резултати от плацебо по отношение на предварително дефинираната вторична крайна точка - скалата Клинично глобално впечатление - тежест (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S). Ефикасността също е била потвърдена във вторичен анализ на отговора на лечение (дефиниран като $\geq 30\%$ понижение от изходно ниво на общия резултат по PANSS).

Таблица 2

Проучвания при шизофрения: Общ резултат по Скалата за позитивни и негативни симптоми за шизофрения (PANSS) - промяна от изходно ниво до Седмица 6- MMRM за проучвания D1050229, D1050231 и D1050233: Набор за анализ с намерение за лечение

Статистика на проучването	Плацебо	Луразидон в дози (б) (в)				Активна контрола (а)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Проучване D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-стойност	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Проучване D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Средна стойност на изходно ниво (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-стойност	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Проучване D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-стойност	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(а) Оланзапин 15 mg в проучване D1050231, кветиапин с удължено освобождаване (XR) 600 mg в проучване D1050233.

N е изчисление на броя на участниците на модел.

(б) p-стойностите за луразидон спрямо плацебо са били коригирани за множество сравнения. P-стойностите за оланзапин и кветиапин XR спрямо плацебо не са били коригирани.

(в) луразидон в дози от 37, 74, 111 и 148 mg са еквивалентни на 40, 80, 120 и 160 mg луразидонов хидрохлорид.

При краткосрочни проучвания не е наблюдавана последователна корелация доза-отговор.

Ефикасността на луразидон за дългосрочно поддържащо лечение (от 37 до 148 mg луразидон веднъж дневно (еквивалентни на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид)) е демонстрирана в 12-месечно изпитване за показване на не по-малка ефикасност с кветиапин с удължено освобождаване (XR) (от 200 до 800 mg веднъж дневно). Луразидон е бил не по-малко ефикасен в сравнение с кветиапин XR по отношение на времето до рецидив на шизофрения. При луразидон е имало малко повишение от изходно ниво до Месец 12 на телесното тегло и индекса на телесна маса (средно (SD): 0,73 (3,36) kg и 0,28 (1,17) kg/m², съответно) в сравнение с

кветиапин XR (1,23 (4,56) kg и 0,45 (1,63) kg/m², съответно). Като цяло, луразидон е имал пренебрежимо малък ефект върху теглото и други параметри на метаболизма, включително нивата на общ холестерол, триглицериди и глюкоза.

При дългосрочно проучване за безопасност клинично стабилни пациенти са били третирани с 37 – 111 mg луразидон (еквивалентно на 40 -120 mg луразидонов хидрохлорид) или респеридон 2 – 6 mg. При това проучване честотата на рецидивирание за 12-месечен период е била 20% за лоразидон и 16% за респеридон. Тази разлика е близка и не достига статистическа значимост.

При дългосрочни проучвания, предназначени за оценка на поддържащия ефект, луразидон е бил по-ефективен от плацебо при поддържане на контрола на симптомите и забавяне на рецидивите на шизофренията. След като са били лекувани за остри епизоди и стабилизирани за минимум 12 седмици с лоразидон, пациентите са били рандомизирани в двойнослеп метод и продължили лечението с луразидон или плацебо до рецидивирането на симптомите на шизофренията. При първичния анализ на времето до поява на рецидива пациентите, които са се оттеглили без рецидив, са били цензурирани при оттеглянето, пациентите приемали луразидон, са показали значително по-дълъг период до рецидивирането на симптомите, в сравнение с пациентите, приемали плацебо (p=0,039). Оценките по Kaplan-Meier за вероятността от рецидив на 28 седмица са били 42,2% за лоразидон и 51,2% за плацебо. Вероятността за прекратяване по всякакви причини на 28 седмица са били 58,2% за лоразидон и 69,9% за плацебо (p=0,072).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с луразидон в една или повече подгрупи на педиатричната популация при шизофрения (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Луразидон достига пикови концентрации в серума след приблизително 1-3 часа.

В едно проучване за ефекта на храната, средните стойности на C_{max} и AUC на луразидон са се повишили приблизително 2-3 пъти и 1,5-2 пъти, съответно, когато се прилага с храна, в сравнение с нивата, наблюдавани при прием на гладно.

Разпределение

След приложението на 37 mg луразидон (еквивалентно на 40 mg луразидонов хидрохлорид), средният приблизителен привиден обем на разпределение е 6000 l. Луразидон се свързва във висока степен (~99%) със серумните протеини.

Биотрансформация

Луразидон се метаболизира основно чрез CYP3A4. Основните пътища на биотрансформация са оксидативно N-деалкилиране, хидроксилиране на норборнен пръстен и S-окисление.

Луразидон се метаболизира до два активни метаболити (ID-14283 и ID-14326) и два неактивни метаболити (ID-20219 и ID-20220). Луразидон и неговите метаболити ID-14283, ID-14326, ID-20219 и ID-20220 съответстват на приблизително 11,4, 4,1, 0,4, 24 и 11%, съответно, от серумната радиоактивност.

CYP3A4 е главният ензим, отговорен за метаболизма на активния метаболит ID-14283. Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фармакодинамичния си ефект чрез допаминергичните и серотонинови рецептори.

Въз основа на *in vitro* проучвания луразидон не е субстрат на ензимите CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1.

In vitro луразидон показва индиректно или слабо инхибиране (директно или зависимо от времето) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) на изоензимите цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. На базата на тези данни не се очаква луразидон да повлиява фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрат на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. За приложението на лекарствени продукти с тесен терапевтичен диапазон, които са субстрат на CYP3A4, вижте точка 4.5.

Луразидон е *in vitro* субстрат на ефлуксните транспортери P-гр и BCRP. Луразидон не подлежи на транспорт чрез активно захващане на OATP1B1 или OATP1B3.

Луразидон е инхибитор на P-гр, BCRP и OCT1 *in vitro* (вж. Точка 4.5). Не се очаква луразидон да има клинично значим инхибиторен потенциал върху транспортерите P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K или BSEP на базата на *in vitro* данни.

Елиминиране

След приложение на луразидон елиминационният полуживот е бил 20-40 часа. След перорално приложение на радиомаркирана доза, приблизително 67% от дозата са били възстановени в екскрементите и 19% - в урината. Урината е съдържала най-вече множество метаболити с минимална бъбречна екскреция на изходното съединение.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на луразидон е дозо-пропорционална в рамките на диапазон на обща дневна доза от 18,5 mg до 148 mg (еквивалентни на 20 до 160 mg луразидонов хидрохлорид). Стационарни концентрации на луразидон се достигат в рамките на 7 дни след започване на приема на луразидон.

Фармакокинетика при специални групи пациенти:

Хора в старческа възраст

Събрани са ограничени данни при здрави лица на възраст ≥ 65 години. От събраните данни е получена подобна експозиция в сравнение с участниците на възраст < 65 години. Въпреки това, се очаква увеличение на експозицията при пациенти в старческа възраст, ако имат нарушена бъбречна или чернодробна функция.

Чернодробно увреждане

Серумните концентрации на луразидон са повишени при здрави лица с чернодробно увреждане клас А, В и С по Child-Pugh с увеличена съответно 1,5-, 1,7- и 3-кратно експозиция.

Бъбречно увреждане

Серумните концентрации на луразидон са повишени при здрави лица с бъбречно увреждане в лека, умерена и тежка степен, с увеличена съответно 1,5, 1,9 и 2,0-кратно експозиция. Участници с ТСББ ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) не са изследвани.

Пол

Не е имало клинично значими разлики между половете във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения.

Раса

Не е имало клинично значими разлики във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения. Отбелязва се, че пациентите от азиатски произход са имали 1,5-кратно повишена експозиция на луразидон в сравнение с пациенти от европеидната раса.

Тютюнопушене:

Въз основа на *in vitro* проучвания, използващи човешки чернодробни ензими, луразидон не е субстрат за CYP1A2; поради това, тютюнопушенето не би следвало да има ефект върху фармакокинетиката на луразидон.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти е била изследвана при 49 деца на възраст 6-12 години и 56 юноши на възраст 13-17 години. Луразидон е прилаган като луразидонов хидрохлорид в дневни дози от 20, 40, 80, 120 mg (6-17 години) или 160 mg (10-17 години) за 7 дни. Не е имало ясна корелация между получената плазмена експозиция и възрастта или телесното тегло. Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти на възраст 6–17 години като цяло е била сравнима с тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Основните находки в проучвания за токсичност при многократно прилагане на луразидон са били централно-медиирани ендокринни промени, получаващи се в резултат на повишените нива на пролактин в серума при плъхове, кучета и маймуни. Високите серумни нива на пролактин в дългосрочните проучвания с многократно прилагане при женски плъхове са били свързани с ефекти върху костите, надбъбречните жлези и репродуктивните тъкани. В едно дългосрочно проучване с многократно прилагане при кучета, високите серумни нива на пролактин са били свързани с ефекти върху мъжките и женски репродуктивни тъкани.

При плъхове луразидон не е имал ефект върху репродукцията при мъжки и женски индивиди при перорални дози от съответно 150 и 0,1 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, или върху ранното развитие на ембриона при перорална доза от 15 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид.

Проучване на фертилитета при женски плъхове е довело до удължен еструс и забавена копулация при $\geq 1,5$ mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, докато индексите за копулация и фертилитет, както и броят на *corpora lutea*, имплантациите и живите фетуси са намалели при 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид. Тези ефекти са се дължали на хиперпролактинемията след лечение с луразидон, влияеща върху еструса и копулативното поведение, както и върху поддържането на corpus luteum на женските плъхове, водещо до намаление на имплантацията и на броя на живите фетуси. Тези ефекти, свързани с пролактин, не се считат за приложими по отношение на репродукцията при хора.

Единична доза от 10 mg/kg луразидонов хидрохлорид при бременни плъхове е довела до експозиция на плода. В едно проучване за откриване на дозов интервал при бременни плъхове, 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид са причинили забавяне на растежа на плода без признаци на тератогенност. Луразидон не е бил тератогенен при плъхове или зайци при експозиция подобна на или по-малка от максималната препоръчителна доза при хора (148 mg луразидон, еквивалентни на 160 mg луразидонов хидрохлорид).

Луразидон се екскретира в млякото на плъхове по време на лактация.

Луразидон не е бил генотоксичен в серия от тестове. Наблюдавани са тумори на млечната жлеза и/или хипофизата в проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове, като най-вероятно те се дължат на повишените нива на пролактин в кръвта. Тези находки са чести при гризачи, третирани с антипсихотични лекарствени продукти с допамин D2 блокираща активност, и се считат за специфични за гризачите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Манитол (Е 421)

Нишесте, прежелатинизирано

Кроскармелоза натрий (Е468)

Хипромелоза 2910 (Е 464)

Магнезиев стеарат (Е 470b)

Таблетна обвивка

Хипромелоза 2910 (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 8000

Карнаубски восък (Е 903)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонените опаковки съдържат 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 или 98 x 1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери от алуминии/алуминии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia 70, 00181

Rome – Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/913/001-007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 21 март 2014 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 37 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид еквивалентен на 37,2 mg луразидон (lurasidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Latuda 37 mg филмирани таблетки: бели до почти бели, филмирани кръгли таблетки с диаметър 8 mm с вдлъбнато релефно означение "LB"

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Latuda е показан за лечение на шизофрения при възрастни пациенти на 18 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза луразидон е 37 mg веднъж дневно. Не се налага титриране на началната доза. Лекарството е ефективно в дозов диапазон от 37 до 148 mg веднъж дневно. Повишаване на дозата трябва да се извършва въз основа на преценката на лекаря и наблюдавания клиничен отговор. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 148 mg.

Пациенти с доза по-висока от 111 mg веднъж дневно, прекратили лечението повече от 3 дни трябва да започнат отново лечение с доза 111 mg веднъж дневно и да титрират оптималната си доза. За всички останали дози пациентите може да започнат отново лечение с техните предишни дози, без последващо титриране.

Хора в старческа възраст

Препоръките за дозиране при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CrCl) \geq 80 ml/min) са същите като при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, тъй като при пациентите в старческа възраст може да има намалена бъбречна функция, може да се наложат корекции на дозата според състоянието на бъбречната им функция (вж. "Бъбречно увреждане" по-долу).

Данните за хора в старческа възраст, лекувани с високи дози луразидон са ограничени. Липсват данни за хора в старческа възраст, лекувани със 148 mg Latuda. Изисква се внимание при лечение на пациенти на възраст \geq 65 години с по-високи дози Latuda.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата на луразидон при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен.

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен ($\text{CrCl} \geq 30$ и < 50 ml/min), тежка степен ($\text{CrCl} > 15$ и < 30 ml/min) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) ($\text{CrCl} < 15$ ml/min), препоръчителната начална доза е 18,5 mg, а максималната доза не трябва да превишава 74 mg веднъж дневно. Latuda не трябва да се използва при пациенти с ТСББ, освен ако потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове. Ако се използва ТСББ, препоръчително е клинично мониториране.

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на луразидон при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (клас В по Child-Pugh) и тежка степен (клас С по Child-Pugh). Препоръчителната начална доза е 18,5 mg. Максималната дневна доза при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен не трябва да превишава 74 mg, а при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен не трябва да превишава 37 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на луразидон при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните в момента данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат направени.

Корекции на дозата поради взаимодействия

Препоръчва се начална доза 18,5 mg, а максималната доза на луразидон не трябва да превишава 74 mg веднъж дневно в комбинация с умерени инхибитори на СYP3A4. Корекция на дозата на луразидон може да се наложи в комбинация със слаби и умерени индуктори на СYP3A4 (вж. Точка 4.5). За мощни СYP3A4 инхибитори и индуктори вижте точка 4.3.

Преминаване от едни на други антипсихотични лекарствени продукти

Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти е необходимо лекарско наблюдение при преминаването от един антипсихотичен продукт на друг, ако се счита подходящо от медицинска гледна точка.

Начин на приложение

Latuda филмирани таблетки са за перорално приложение и трябва да се приемат веднъж дневно с храна.

Ако се приемат без храна, се очаква експозицията на луразидон да е значително по-ниска в сравнение с приемането на таблетките с храна (вж. точка 5.2).

Таблетките Latuda трябва да се поглъщат цели, за да не се усеща горчивият им вкус. Таблетките Latuda трябва да се приемат по едно и също време всеки ден, за да се подпомогне спазването на режима на лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. боцепревил, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоназол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревил, телитромицин, фориконазол) и мощни индуктори на СYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. Точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение, подобрието на клиничното състояние на пациентите може да отнеме няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да се проследяват стриктно.

Суицидност

Появата на суицидно поведение е присъща за психотичните заболявания и в някои случаи се съобщава рано след започване или преминаване от една към друга антипсихотична терапия. Антипсихотичната терапия трябва да се съпътства от стриктно наблюдение на високорисковите пациенти.

Болест на Паркинсон

Ако се предписват на пациенти с болест на Паркинсон, антипсихотичните лекарства могат да обострят наличните паркинсонови симптоми. Затова лекарите трябва да преценят рисковете и ползите при предписване на Latuda, на пациенти с болест на Паркинсон.

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Лекарствените продукти с характеристики на антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с екстрапирамидни нежелани реакции, включително ригидност, тремор, масковидно лице, дистонии, изтичане на слюнка, приведена поза и нарушена походка. В плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с шизофрения е имало повишена поява на ЕПС след лечение с луразидон в сравнение с плацебо.

Тардивна дискинезия

Лекарствените продукти с характеристики на антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Ако се появят белези и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли прекратяване на приема на всички антипсихотици, включително луразидон.

Сърдечно-съдови нарушения/удължаване на QT-интервала

Луразидон трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала, хипокалиемия, както и при едновременно приложение с други лекарствени продукти, за които се счита, че удължават QT-интервала.

Гърчове

Луразидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други заболявания, които могат да понижат прага за гърчове.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При приложение на антипсихотици, включително луразидон, е съобщавана поява на невролептичен малигнен синдром, характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност, променено съзнание и повишени нива на креатин фосфокиназа в серума. Като допълнителни симптоми може да има миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В такъв случай приемът на всички антипсихотици, включително луразидон, трябва да се прекрати.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Луразидон не е проучван при пациенти в старческа възраст с деменция.

Обща смъртност

В мета-анализ на 17 контролирани клинични проучвания, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, е имало повишен риск от смъртност в сравнение с плацебо.

Мозъчно-съдов инцидент

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при популация от пациенти с деменция е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при лечение с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Луразидон трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Венозна тромбоемболия

При антипсихотичните лекарствени продукти са съобщавани случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ). Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискове за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечение с луразидон и да се вземат превантивни мерки.

Хиперпролактинемия

Луразидон повишава нивата на пролактин вследствие на антагонизма спрямо допаминовите D2 рецептори.

Наддаване на тегло

При употреба на атипични антипсихотици е наблюдавано наддаване на тегло. Препоръчително е клинично мониториране на теглото.

Хипергликемия

В клинични проучвания с луразидон са съобщавани редки случаи на нежелани реакции, свързани с нивото на кръвната захар, напр. повишаване на захарта. Подходящо клинично мониториране е желателно при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Ортостатична хипотония/синкоп

Луразидон може да причини ортостатична хипотония, вероятно поради антагонистичното си действие спрямо $\alpha 1$ -адренергичните рецептори. При пациенти, които са склонни към хипотония, трябва да се обмисли мониториране на ортостатичните жизнени показатели.

Бъбречно увреждане

Корекция на дозата се препоръчва за пациенти с умерено и тежко нарушена бъбречна функция и при пациенти с ТСББ. Употребата при ТСББ не е изследвана и затова луразидон не трябва да се използва при пациенти с ТСББ, освен в случаи, когато потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове. Ако се използва при пациенти с ТСББ, желателно е клинично мониториране (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с нарушена чернодробна функция в умерена и тежка степен (клас В и С по Child-Pugh) (вж. Точки 4.2 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция в тежка степен.

Взаимодействие със сок от грейпфрут

Приемането на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон (вж. Точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Като се имат предвид основните ефекти върху централната нервна система на луразидон, лекарството не трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и с алкохол.

Препоръчително е повишено внимание при предписване на луразидон с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, напр. антиаритмични лекарства от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) и антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлокин).

Фармакокинетични взаимодействия

Едновременното приложение на луразидон и сок от грейпфрут не е оценявано. Сокът от грейпфрут инхибира CYP3A4 и може да повиши серумната концентрация на луразидон. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон.

Възможност други лекарствени продукти да повлияят върху луразидон

Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фармакодинамичния си ефект чрез допаминергичните и серотониновите рецептори. Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 се метаболизират основно от CYP3A4.

CYP3A4 инхибитори

Луразидон е противопоказан със силни инхибитори на CYP3A4 (например боцепревир, кобицистат, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, фориконазол) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 инхибитор кетоконазол е довело до 9- и 6-кратно повишаване на експозицията на луразидон и неговия активен метаболит ID-14283.

Едновременното приложение на луразидон с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 в умерена степен (напр. дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил) може да повиши експозицията на луразидон. Умерените инхибитори на CYP3A4, е установено, че довеждат до 2-5кратно повишаване на експозицията CYP3A4 субстратите.

Едновременното приложение на луразидон с дилтиазем (лекарствена форма с бавно освобождаване), умерен CYP3A4 инхибитор, е довело до 2,2- и 2,4-кратно повишение на експозицията на луразидон и ID-14283 респективно (вж. Точка 4.2). Употребата на лекарствена форма с незабавно освобождаване дилтиазем може доведе до по-голямо нарастване на експозицията на луразидон.

CYP3A4 индуктори

Луразидон е противопоказан с мощни CYP3A4 индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. Точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 индуктор рифампицин е довело до 6-кратно намаление на експозицията на луразидон.

Едновременното приложение на луразидон със слаби (напр. армодафинил, ампренавир, апрепитант, преднизон, руфинамид) или умерени (напр. босентан, ефавиренц, ентравирин, модафинил, нафцилин) индуктори на CYP3A4, се очаква да доведе до <2-кратно намаляване на експозицията на луразидон по време на едновременното приложение и до 2 седмици след прекратяване на приема на слабите или умерени индуктори на CYP3A4.

Когато луразидон се прилага с мощни или умерени CYP3A4 индуктори е необходимо ефикасността на луразидон внимателно да се проследява и може да се наложи адаптиране на дозата.

Транспортери

Луразидон е субстрат на P-gp и BCRP *in vitro* и *in vivo* и значението на това е неясно. Едновременното приложение на луразидон с P-gp и BCRP инхибитори може да повиши експозицията на луразидон.

Възможност луразидон да повлияе върху други лекарствени продукти

Едновременното приложение на луразидон с мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, е довело до < 1,5-кратно повишаване на експозицията на мидазолам. Препоръчително е мониториране при едновременно приложение на луразидон и субстрати на CYP3A4, за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]).

Едновременното приложение на луразидон с дигоксин (субстрат на P-gp) не е довело до повишаване на експозицията на дигоксин и много малко е повишило C_{max} (1,3-кратно) и затова се счита, че луразидон може да се прилага едновременно с дигоксин. Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксовия транспортер P-gp и клинично значение на инхибирането на чревния P-gp не може да се изключи. Едновременното приложение на P-gp субстрата дабигатран етексилат може да доведе до повишени плазмени концентрации на дабигатран.

Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксовия транспортер BCRP и клинично значение на инхибирането на чревния BCRP не може да се изключи. Едновременното приложение BCRP субстрати може да доведе до повишение на плазмените концентрации на тези субстрати.

Едновременното приложение на луразидон с литий показва, че литият има клинично пренебрежими ефекти върху фармакокинетиката на луразидон, следователно не се налага адаптиране на дозата на луразидон при едновременно приложение с литий. Луразидон не повлиява концентрациите на лития.

Клинично проучване за лекарствени взаимодействия, изследващо ефекта на едновременното приложение на луразидон при пациенти, приемащи комбинирани перорални контрацептиви, включително норгестимат и етинил естрадиол, показва, че луразидон няма клинични или статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на контрацептивите или нивата на глобулина, свързващ половите хормони (sex hormone binding globulin (SHBG)). Следователно луразидон може да се прилага едновременно с перорални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на луразидон при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Луразидон не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако няма категорична необходимост.

При новородени с експозиция на антипсихотици (включително луразидон) по време на третия триместър има риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които може да са разнообразни по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за превъзбудено състояние, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушено хранене. Следователно новородените трябва внимателно да се мониторира.

Кърмене

Луразидон се екскретира в млякото при плъхове по време на лактация (вж. точка 5.3). Не е известно дали луразидон/метаболитите се екскретират в кърмата. Кърмене при жени,

получаващи Latuda, трябва да се обмисля само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за детето.

Фертилитет

Проучванията при животни показват много ефекти върху фертилитета, предимно свързани с повишаване на пролактина, които не се считат за значими за репродуктивните функции при хората (вж. Точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Луразидон повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да са внимателни при работа с опасни машини, включително моторни превозни средства, докато се уверят, че луразидон не им влияе отрицателно (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на луразидон е оценявана при дози на луразидон 18,5 – 148 mg в клинични проучвания при пациенти с шизофрения, лекувани в продължение на до 52 седмици и при постмаркетингово наблюдение. Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 10\%$) са акатизия и сомнолентност, които са били дозо-зависими до 111 mg дневно.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) въз основа на комбинирани данни са показани по системно-органи класове и по-предпочитан термин по-долу. Честотата на съобщените НЛР в клиничните проучвания е представена в табличен вид по категории спрямо честотата. Прилагат се следните термини и честоти: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите според честотата нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тежестта им.

Таблица 1

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Назофарингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Еозинофилия	Левкопения**** Неутропения**** Анемия****
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			
Нарушения на метаболизма и храненето		Надаване на тегло	Намален апетит Повишена кръвна захар Хипонатриемия		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Психични нарушения		Инсомния Ажитация Тревожност Безпокойство	Кошмарни сънища Кататония		Суицидно поведение**** Панически атаки**** Нарушение на съня****
Нарушения на нервната система	Акатизия Сомнолентност*	Паркинсонизъм** Замаяност Дистония*** Дискинезия	Летаргия Дизартрия Късна дискинезия	Невролептичен малигнен синдром (NMS)	Гърч****
Нарушения на очите			Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта					Световъртеж****
Сърдечни нарушения			Тахикардия		Стенокардия**** АВ блок първа степен**** Брадикардия****
Съдови нарушения			Хипертония Хипотония Ортостатична хипотония Зачервяване Повишено кръвно налягане		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Повръщане Диспепсия Хиперсекреция на слюнка Сухота в устата Болка в горната част на корема Дискомфорт в стомаха	Флатуленция		Диария**** Дисфагия**** Гастрит****
Хепатобилиарни нарушения			Повишена аланин аминотрансфераза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус	Хиперхидроза	Ангиоедем	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна скованост Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Ставна скованост Миалгия Болка във врата Болка в гърба	Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишаване на серумния креатинин	Дизурия		Бъбречна недостатъчност* ***

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Синдром на отнемане при новороденото (вж. 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Повишен пролактин в кръвта		Уголемяване на гърдите**** Болка в гърдите**** Галакторея**** Еректилна дисфункция**** Аменорея**** Дисменорея****
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Нарушение на походката		Внезапна смърт, която може да се свърже с подлежащо сърдечно-съдово заболяване, наблюдавана по време на програмата за клинично разработване****

*Сомнолентност включва термините за нежелани реакции: хиперсомния, хиперсомнолентност, седация и сомнолентност

**Паркинсонизъм включва термините за нежелани реакции: брадикинезия, ригидност с феномен на зъбчатото колело, изтичане на слюнка, екстрапирамидно нарушение, хипокинезия, мускулна ригидност, паркинсонизъм, психомоторна ретардация и тремор

***Дистония включва термините за нежелани реакции: дистония, окулогична криза, оромандибуларна дистония, спазъм на езика, тортиколис и тризмус.

****Нежелани лекарствени реакции, забелязани във фаза 2 и 3 контролирани и неконтролирани проучвания; въпреки това честотата на поява за тези НЛР е твърде ниска за определяне на честота.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Публикувани са постмаркетингови съобщения за клинично сериозни случаи на кожни и други реакции на свръхчувствителност във връзка с лечението с луразидон, включително някои съобщения за синдром на Stevens-Johnson.

Събития от интерес за класа

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС): В краткосрочните плацебо-контролирани проучвания честотата на съобщаваните събития, свързани с ЕПС, с изключение на акатизия и безпокойство, е 13,5% за пациентите, лекувани с луразидон, спрямо 5,8% за пациентите, получавали плацебо. Честотата на акатизията за пациентите, лекувани с луразидон, е 12,9% спрямо 3,0% за пациентите, получавали плацебо.

Дистония: Симптомите на дистония, продължителни абнормни контракции на мускулни групи, могат да се проявят при чувствителни лица в първите няколко дни от лечението. Симптомите на дистония включват: спазми на мускулите на врата, понякога прогресиращи до стягане на гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да възникнат при ниски дози, те се появяват по-често и с по-голяма тежест при по-високи концентрации и по-високи дози на антипсихотичните лекарствени продукти от първо поколение. По-висок риск за остра дистония се наблюдава при мъже и в по-младите възрастови групи.

Венозна тромбоемболия: При употреба на антипсихотични лекарства са съобщени случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза, с неизвестна честота.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Лечение при предозиране

Няма специфичен антидот на луразидон, затова трябва да се приложат подходящи поддържащи мерки и стриктното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяване на пациента.

Сърдечно-съдовото мониториране трябва да започне веднага, включително непрекъснато електрокардиографско мониториране за възможни аритмии. Ако се прилага антиаритмична терапия, дизопирамид, прокаинамид и хинидин носят теоретичен риск от ефекти, свързани с удължаване на QT-интервала, в случаите когато се прилагат при пациенти с остро предозиране на луразидон. По подобен начин алфа-блокиращите свойства на бретилиум могат да се прибавят към тези на луразидон, водейки до проблемна хипотония.

Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да се лекуват с подходящи мерки. Не трябва да се използват адреналин и допамин, или други симпатикомиметици с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията в условията на индуцирана от луразидон алфа-блокада. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се прилагат антихолинергични лекарствени продукти.

Трябва да се обмисли извършване на стомашна промивка (след интубация, ако пациентът не е в съзнание) и приложение на активен въглен заедно с лаксатив.

Възможността за обнубилация, гърчове или дистонична реакция на главата и врата след предозиране могат да създадат риск за аспирация при индуцирано повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, антипсихотици. АТС код: N05AE05

Механизъм на действие

Луразидон е селективен блокер на ефектите на допамина и моноамините. Луразидон се свързва здраво с допаминергичните D2- и серотонинергичните 5-HT_{2A} и 5-HT₇-рецептори с висок афинитет за свързване съответно 0,994, 0,47 и 0,495 nM. Той блокира и α_2 -адренергичните рецептори и α_2 -адренергичните рецептори с афинитет за свързване съответно 10,8 и 40,7 nM. Освен това луразидон показва парциален агонизъм спрямо 5HT-1A рецепторите с афинитет за свързване 6,38 nM. Луразидон не се свързва с хистаминергичните или мускариновите рецептори.

Механизмът на действие на второстепенния активен метаболит на луразидон ID-14283 е подобен на този на луразидон.

Дози на луразидон от 9 до 74 mg (10 до 80 mg луразидонов хидрохлорид), прилагани на здрави лица, са довели до дозо-зависимо намаляване на свързването на 11С-раклоприд, D2/D3-рецепторен лиганд, в nucleus caudatus, putamen и вентралния стриатум, установено чрез позитронно-емисионна томография.

Фармакодинамични ефекти

В основните проучвания за клинична ефикасност, луразидон е бил прилаган в дози от 37 до 148 mg (еквивалентно на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид).

Клинична ефикасност

Ефикасността на луразидон при лечение на шизофрения е демонстрирана в пет многоцентрови, плацебо-контролирани, двойнослепи, 6-седмични проучвания при пациенти, които са отговаряли на критериите за шизофрения в Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)). Дозите на луразидон, които са били различни в петте проучвания, са били в диапазон от 37 до 148 mg луразидон (еквивалентни на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид) веднъж дневно. В краткосрочни проучвания първичната крайна точка за ефикасност е дефинирана като средната промяна от изходно ниво до Седмица 6 в общите резултати по скалата за Позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), валидирана многокомпонентна скала, съставена от пет фактора за оценка на позитивни симптоми, негативни симптоми, дезорганизирани мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и безпокойство/депресия. Луразидон е демонстрирал по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо във фаза 3 проучванията (вж. Таблица 2). Луразидон е показал значително разделяне от плацебо още от Ден 4. В допълнение, луразидон е имал по-добри резултати от плацебо по отношение на предварително дефинираната вторична крайна точка - скалата Клинично глобално впечатление - тежест (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S). Ефикасността също е била потвърдена във вторичен анализ на отговора на лечение (дефиниран като $\geq 30\%$ понижение от изходно ниво на общия резултат по PANSS).

Таблица 2

Проучвания при шизофрения: Общ резултат по Скалата за позитивни и негативни симптоми за шизофрения (PANSS) - промяна от изходно ниво до Седмица 6- MMRM за проучвания D1050229, D1050231 и D1050233: Набор за анализ с намерение за лечение

Статистика на проучването	Плацебо	Луразидон в дози (б) (в)				Активна контрола (а)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Проучване D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-стойност	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Проучване D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Средна стойност на изходно ниво (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-стойност	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Проучване D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-стойност	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(а) Оланзапин 15 mg в проучване D1050231, кветиапин с удължено освобождаване (XR) 600 mg в проучване D1050233.

N е изчисление на броя на участниците на модел.

(б) p-стойностите за луразидон спрямо плацебо са били коригирани за множество сравнения. P-стойностите за оланзапин и кветиапин XR спрямо плацебо не са били коригирани.

(в) луразидон в дози от 37, 74, 111 и 148 mg са еквивалентни на 40, 80, 120 и 160 mg луразидонов хидрохлорид.

При краткосрочни проучвания не е наблюдавана последователна корелация доза-отговор.

Ефикасността на луразидон за дългосрочно поддържащо лечение (от 37 до 148 mg луразидон веднъж дневно (еквивалентни на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид)) е демонстрирана в 12-месечно изпитване за показване на не по-малка ефикасност с кветиапин с удължено освобождаване (XR) (от 200 до 800 mg веднъж дневно). Луразидон е бил не по-малко ефикасен в сравнение с кветиапин XR по отношение на времето до рецидив на шизофрения. При луразидон е имало малко повишение от изходно ниво до Месец 12 на телесното тегло и индекса на телесна маса (средно (SD): 0,73 (3,36) kg и 0,28 (1,17) kg/m², съответно) в сравнение с

кветиапин XR (1,23 (4,56) kg и 0,45 (1,63) kg/m², съответно). Като цяло, луразидон е имал пренебрежимо малък ефект върху теглото и други параметри на метаболизма, включително нивата на общ холестерол, триглицериди и глюкоза.

При дългосрочно проучване за безопасност клинично стабилни пациенти са били третирани с 37 – 111 mg луразидон (еквивалентно на 40 -120 mg луразидонов хидрохлорид) или респеридон 2 – 6 mg. При това проучване честотата на рецидивирание за 12-месечен период е била 20% за лоразидон и 16% за респеридон. Тази разлика е близка и не достига статистическа значимост.

При дългосрочни проучвания, предназначени за оценка на поддържащия ефект, луразидон е бил по-ефективен от плацебо при поддържане на контрола на симптомите и забавяне на рецидивите на шизофренията. След като са били лекувани за остри епизоди и стабилизирани за минимум 12 седмици с лоразидон, пациентите са били рандомизирани в двойнослеп метод и продължили лечението с луразидон или плацебо до рецидивирането на симптомите на шизофренията. При първичния анализ на времето до поява на рецидива пациентите, които са се оттеглили без рецидив, са били цензурирани при оттеглянето, пациентите приемали луразидон, са показали значително по-дълъг период до рецидивирането на симптомите, в сравнение с пациентите, приемали плацебо (p=0,039). Оценките по Kaplan-Meier за вероятността от рецидив на 28 седмица са били 42,2% за лоразидон и 51,2% за плацебо. Вероятността за прекратяване по всякакви причини на 28 седмица са били 58,2% за лоразидон и 69,9% за плацебо (p=0,072).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с луразидон в една или повече подгрупи на педиатричната популация при шизофрения (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Луразидон достига пикови концентрации в серума след приблизително 1-3 часа.

В едно проучване за ефекта на храната, средните стойности на C_{max} и AUC на луразидон са се повишили приблизително 2-3 пъти и 1,5-2 пъти, съответно, когато се прилага с храна, в сравнение с нивата, наблюдавани при прием на гладно.

Разпределение

След приложението на 37 mg луразидон (еквивалентно на 40 mg луразидонов хидрохлорид), средният приблизителен привиден обем на разпределение е 6000 l. Луразидон се свързва във висока степен (~99%) със серумните протеини.

Биотрансформация

Луразидон се метаболизира основно чрез CYP3A4. Основните пътища на биотрансформация са оксидативно N-деалкилиране, хидроксилиране на норборнен пръстен и S-окисление.

Луразидон се метаболизира до два активни метаболити (ID-14283 и ID-14326) и два неактивни метаболити (ID-20219 и ID-20220). Луразидон и неговите метаболити ID-14283, ID-14326, ID-20219 и ID-20220 съответстват на приблизително 11,4, 4,1, 0,4, 24 и 11%, съответно, от серумната радиоактивност.

CYP3A4 е главният ензим, отговорен за метаболизма на активния метаболит ID-14283. Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фармакодинамичния си ефект чрез допаминергичните и серотонинови рецептори.

Въз основа на *in vitro* проучвания луразидон не е субстрат на ензимите CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1.

In vitro луразидон показва индиректно или слабо инхибиране (директно или зависимо от времето) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) на изоензимите цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. На базата на тези данни не се очаква луразидон да повлиява фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрат на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. За приложението на лекарствени продукти с тесен терапевтичен диапазон, които са субстрат на CYP3A4, вижте точка 4.5.

Луразидон е *in vitro* субстрат на ефлуксните транспортери P-гр и BCRP. Луразидон не подлежи на транспорт чрез активно захващане на OATP1B1 или OATP1B3.

Луразидон е инхибитор на P-гр, BCRP и OCT1 *in vitro* (вж. Точка 4.5). Не се очаква луразидон да има клинично значим инхибиторен потенциал върху транспортерите P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K или BSEP на базата на *in vitro* данни.

Елиминиране

След приложение на луразидон елиминационният полуживот е бил 20-40 часа. След перорално приложение на радиомаркирана доза, приблизително 67% от дозата са били възстановени в екскрементите и 19% - в урината. Урината е съдържала най-вече множество метаболити с минимална бъбречна екскреция на изходното съединение.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на луразидон е дозо-пропорционална в рамките на диапазон на обща дневна доза от 18,5 mg до 148 mg (еквивалентни на 20 до 160 mg луразидонов хидрохлорид). Стационарни концентрации на луразидон се достигат в рамките на 7 дни след започване на приема на луразидон.

Фармакокинетика при специални групи пациенти:

Хора в старческа възраст

Събрани са ограничени данни при здрави лица на възраст ≥ 65 години. От събраните данни е получена подобна експозиция в сравнение с участниците на възраст < 65 години. Въпреки това, се очаква увеличение на експозицията при пациенти в старческа възраст, ако имат нарушена бъбречна или чернодробна функция.

Чернодробно увреждане

Серумните концентрации на луразидон са повишени при здрави лица с чернодробно увреждане клас А, В и С по Child-Pugh с увеличена съответно 1,5-, 1,7- и 3-кратно експозиция.

Бъбречно увреждане

Серумните концентрации на луразидон са повишени при здрави лица с бъбречно увреждане в лека, умерена и тежка степен, с увеличена съответно 1,5, 1,9 и 2,0-кратно експозиция. Участници с ТСББ ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) не са изследвани.

Пол

Не е имало клинично значими разлики между половете във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения.

Раса

Не е имало клинично значими разлики във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения. Отбелязва се, че пациентите от азиатски произход са имали 1,5-кратно повишена експозиция на луразидон в сравнение с пациенти от европеидната раса.

Тютюнопушене:

Въз основа на *in vitro* проучвания, използващи човешки чернодробни ензими, луразидон не е субстрат за CYP1A2; поради това, тютюнопушенето не би следвало да има ефект върху фармакокинетиката на луразидон.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти е била изследвана при 49 деца на възраст 6-12 години и 56 юноши на възраст 13-17 години. Луразидон е прилаган като луразидонов хидрохлорид в дневни дози от 20, 40, 80, 120 mg (6-17 години) или 160 mg (10-17 години) за 7 дни. Не е имало ясна корелация между получената плазмена експозиция и възрастта или телесното тегло. Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти на възраст 6–17 години като цяло е била сравнима с тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Основните находки в проучвания за токсичност при многократно прилагане на луразидон са били централно-медиирани ендокринни промени, получаващи се в резултат на повишените нива на пролактин в серума при плъхове, кучета и маймуни. Високите серумни нива на пролактин в дългосрочните проучвания с многократно прилагане при женски плъхове са били свързани с ефекти върху костите, надбъбречните жлези и репродуктивните тъкани. В едно дългосрочно проучване с многократно прилагане при кучета, високите серумни нива на пролактин са били свързани с ефекти върху мъжките и женски репродуктивни тъкани.

При плъхове луразидон не е имал ефект върху репродукцията при мъжки и женски индивиди при перорални дози от съответно 150 и 0,1 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, или върху ранното развитие на ембриона при перорална доза от 15 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид.

Проучване на фертилитета при женски плъхове е довело до удължен еструс и забавена копулация при $\geq 1,5$ mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, докато индексите за копулация и фертилитет, както и броят на *corpora lutea*, имплантациите и живите фетуси са намалели при 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид. Тези ефекти са се дължали на хиперпролактинемията след лечение с луразидон, влияеща върху еструса и копулативното поведение, както и върху поддържането на corpus luteum на женските плъхове, водещо до намаление на имплантациите и на броя на живите фетуси. Тези ефекти, свързани с пролактин, не се считат за приложими по отношение на репродукцията при хора.

Единична доза от 10 mg/kg луразидонов хидрохлорид при бременни плъхове е довела до експозиция на плода. В едно проучване за откриване на дозов интервал при бременни плъхове, 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид са причинили забавяне на растежа на плода без признаци на тератогенност. Луразидон не е бил тератогенен при плъхове или зайци при експозиция подобна на или по-малка от максималната препоръчителна доза при хора (148 mg луразидон, еквивалентни на 160 mg луразидонов хидрохлорид).

Луразидон се екскретира в млякото на плъхове по време на лактация.

Луразидон не е бил генотоксичен в серия от тестове. Наблюдавани са тумори на млечната жлеза и/или хипофизата в проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове, като най-вероятно те се дължат на повишените нива на пролактин в кръвта. Тези находки са чести при гризачи, третирани с антипсихотични лекарствени продукти с допамин D2 блокираща активност, и се считат за специфични за гризачите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Манитол (Е 421)

Нишесте, прежелатинизирано

Кроскармелоза натрий (Е468)

Хипромелоза 2910 (Е 464)

Магнезиев стеарат (Е 470b)

Таблетна обвивка

Хипромелоза 2910 (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 8000

Карнаубски восък (Е 903)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонените опаковки съдържат 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 или 98 x 1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери от алуминии/алуминии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia 70, 00181

Rome - Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/913/008-014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 21 март 2014 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 74 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид еквивалентен на 74,5 mg луразидонов хидрохлорид (lurasidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Latuda 74 mg филмирани таблетки: бледо зелени, филмирани овални таблетки с размери 12 mm x 7 mm с вдлъбнато релефно означение "LD"

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Latuda е показан за лечение на шизофрения при възрастни пациенти на 18 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза луразидон е 37 mg веднъж дневно. Не се налага титриране на началната доза. Лекарството е ефективно в дозов диапазон от 37 до 148 mg веднъж дневно. Повишаване на дозата трябва да се извършва въз основа на преценката на лекаря и наблюдавания клиничен отговор. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 148 mg.

Пациенти с доза по-висока от 111 mg веднъж дневно, прекратили лечението повече от 3 дни трябва да започнат отново лечение с доза 111 mg веднъж дневно и да титрират оптималната си доза. За всички останали дози пациентите може да започнат отново лечение с техните предишни дози, без последващо титриране.

Хора в старческа възраст

Препоръките за дозиране при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CrCl) \geq 80 ml/min) са същите като при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, тъй като при пациентите в старческа възраст може да има намалена бъбречна функция, може да се наложат корекции на дозата според състоянието на бъбречната им функция (вж. "Бъбречно увреждане" по-долу).

Данните за хора в старческа възраст, лекувани с високи дози луразидон са ограничени. Липсват данни за хора в старческа възраст, лекувани със 148 mg Latuda. Изисква се внимание при лечение на пациенти на възраст \geq 65 години с по-високи дози Latuda.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата на луразидон при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен.

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен ($\text{CrCl} \geq 30$ и < 50 ml/min), тежка степен ($\text{CrCl} > 15$ и < 30 ml/min) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) ($\text{CrCl} < 15$ ml/min), препоръчителната начална доза е 18,5 mg, а максималната доза не трябва да превишава 74 mg веднъж дневно. Latuda не трябва да се използва при пациенти с ТСББ, освен ако потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове. Ако се използва ТСББ, препоръчително е клинично мониториране.

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата на луразидон при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен (клас В по Child-Pugh) и тежка степен (клас С по Child-Pugh). Препоръчителната начална доза е 18,5 mg. Максималната дневна доза при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен не трябва да превишава 74 mg, а при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен не трябва да превишава 37 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на луразидон при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните в момента данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не могат да бъдат направени.

Корекции на дозата поради взаимодействия

Препоръчва се начална доза 18,5 mg, а максималната доза на луразидон не трябва да превишава 74 mg веднъж дневно в комбинация с умерени инхибитори на СYP3A4. Корекция на дозата на луразидон може да се наложи в комбинация със слаби и умерени индуктори на СYP3A4 (вж. Точка 4.5). За мощни СYP3A4 инхибитори и индуктори вижте точка 4.3.

Преминаване от едни на други антипсихотични лекарствени продукти

Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти е необходимо лекарско наблюдение при преминаването от един антипсихотичен продукт на друг, ако се счита подходящо от медицинска гледна точка.

Начин на приложение

Latuda филмирани таблетки са за перорално приложение и трябва да се приемат веднъж дневно с храна.

Ако се приемат без храна, се очаква експозицията на луразидон да е значително по-ниска в сравнение с приемането на таблетките с храна (вж. точка 5.2).

Таблетките Latuda трябва да се поглъщат цели, за да не се усеща горчивият им вкус. Таблетките Latuda трябва да се приемат по едно и също време всеки ден, за да се подпомогне спазването на режима на лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоназол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, фориконазол) и мощни индуктори на СYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. Точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение, подобрието на клиничното състояние на пациентите може да отнеме няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да се проследяват стриктно.

Суицидност

Появата на суицидно поведение е присъща за психотичните заболявания и в някои случаи се съобщава рано след започване или преминаване от една към друга антипсихотична терапия. Антипсихотичната терапия трябва да се съпътства от стриктно наблюдение на високорисковите пациенти.

Болест на Паркинсон

Ако се предписват на пациенти с болест на Паркинсон, антипсихотичните лекарства могат да обострят наличните паркинсонови симптоми. Затова лекарите трябва да преценят рисковете и ползите при предписване на Latuda, на пациенти с болест на Паркинсон.

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Лекарствените продукти с характеристики на антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с екстрапирамидни нежелани реакции, включително ригидност, тремор, масковидно лице, дистонии, изтичане на слюнка, приведена поза и нарушена походка. В плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с шизофрения е имало повишена поява на ЕПС след лечение с луразидон в сравнение с плацебо.

Тардивна дискинезия

Лекарствените продукти с характеристики на антагонисти на допаминовите рецептори се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Ако се появят белези и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли прекратяване на приема на всички антипсихотици, включително луразидон.

Сърдечно-съдови нарушения/удължаване на QT-интервала

Луразидон трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала, хипокалиемия, както и при едновременно приложение с други лекарствени продукти, за които се счита, че удължават QT-интервала.

Гърчове

Луразидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други заболявания, които могат да понижат прага за гърчове.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При приложение на антипсихотици, включително луразидон, е съобщавана поява на невролептичен малигнен синдром, характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност, променено съзнание и повишени нива на креатин фосфокиназа в серума. Като допълнителни симптоми може да има миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В такъв случай приемът на всички антипсихотици, включително луразидон, трябва да се прекрати.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Луразидон не е проучван при пациенти в старческа възраст с деменция.

Обща смъртност

В мета-анализ на 17 контролирани клинични проучвания, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, е имало повишен риск от смъртност в сравнение с плацебо.

Мозъчно-съдов инцидент

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при популация от пациенти с деменция е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при лечение с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Луразидон трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Венозна тромбоемболия

При антипсихотичните лекарствени продукти са съобщавани случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ). Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискове за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечение с луразидон и да се вземат превантивни мерки.

Хиперпролактинемия

Луразидон повишава нивата на пролактин вследствие на антагонизма спрямо допаминовите D2 рецептори.

Наддаване на тегло

При употреба на атипични антипсихотици е наблюдавано наддаване на тегло. Препоръчително е клинично мониториране на теглото.

Хипергликемия

В клинични проучвания с луразидон са съобщавани редки случаи на нежелани реакции, свързани с нивото на кръвната захар, напр. повишаване на захарта. Подходящо клинично мониториране е желателно при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

Ортостатична хипотония/синкоп

Луразидон може да причини ортостатична хипотония, вероятно поради антагонистичното си действие спрямо $\alpha 1$ -адренергичните рецептори. При пациенти, които са склонни към хипотония, трябва да се обмисли мониториране на ортостатичните жизнени показатели.

Бъбречно увреждане

Корекция на дозата се препоръчва за пациенти с умерено и тежко нарушена бъбречна функция и при пациенти с ТСББ. Употребата при ТСББ не е изследвана и затова луразидон не трябва да се използва при пациенти с ТСББ, освен в случаи, когато потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове. Ако се използва при пациенти с ТСББ, желателно е клинично мониториране (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с нарушена чернодробна функция в умерена и тежка степен (клас В и С по Child-Pugh) (вж. Точки 4.2 и 5.2). Необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция в тежка степен.

Взаимодействие със сок от грейпфрут

Приемането на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон (вж. Точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Като се имат предвид основните ефекти върху централната нервна система на луразидон, лекарството не трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и с алкохол.

Препоръчително е повишено внимание при предписване на луразидон с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, напр. Антиаритмични лекарства от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) и антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималярийни средства (напр. мефлокин).

Фармакокинетични взаимодействия

Едновременното приложение на луразидон и сок от грейпфрут не е оценявано. Сокът от грейпфрут инхибира CYP3A4 и може да повиши серумната концентрация на луразидон. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон.

Възможност други лекарствени продукти да повлияят върху луразидон

Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фармакодинамичния си ефект чрез допаминергичните и серотониновите рецептори. Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 се метаболизират основно от CYP3A4.

CYP3A4 инхибитори

Луразидон е противопоказан със силни инхибитори на CYP3A4 (например боцепревир, кобицистат, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, фориконазол) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 инхибитор кетоконазол е довело до 9- и 6-кратно повишаване на експозицията на луразидон и неговия активен метаболит ID-14283.

Едновременното приложение на луразидон с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 в умерена степен (напр. дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил) може да повиши експозицията на луразидон. Умерените инхибитори на CYP3A4, е установено, че довеждат до 2-5кратно повишаване на експозицията CYP3A4 субстратите.

Едновременното приложение на луразидон с дилтиазем (лекарствена форма с бавно освобождаване), умерен CYP3A4 инхибитор, е довело до 2,2- и 2,4-кратно повишение на експозицията на луразидон и ID-14283 респективно (вж. Точка 4.2). Употребата на лекарствена форма с незабавно освобождаване дилтиазем може доведе до по-голямо нарастване на експозицията на луразидон.

CYP3A4 индуктори

Луразидон е противопоказан с мощни CYP3A4 индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фениитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. Точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 индуктор рифампицин е довело до 6-кратно намаление на експозицията на луразидон.

Едновременното приложение на луразидон със слаби (напр. армодафинил, ампренавир, апрепитант, преднизон, руфинамид) или умерени (напр. босентан, ефавиренц, ентравирин, модафинил, нафцилин) индуктори на CYP3A4, се очаква да доведе до <2-кратно намаляване на експозицията на луразидон по време на едновременното приложение и до 2 седмици след прекратяване на приема на слабите или умерени индуктори на CYP3A4.

Когато луразидон се прилага с мощни или умерени CYP3A4 индуктори е необходимо ефикасността на луразидон внимателно да се проследява и може да се наложи адаптиране на дозата

Транспортери

Луразидон е субстрат на P-gp и BCRP *in vitro* и *in vivo*, и значението на това е неясно. Едновременното приложение на луразидон с P-gp и BCRP инхибитори може да повиши експозицията на луразидон.

Възможност луразидон да повлияе върху други лекарствени продукти

Едновременното приложение на луразидон с мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, е довело до < 1,5-кратно повишаване на експозицията на мидазолам. Препоръчително е мониториране при едновременно приложение на луразидон и субстрати на CYP3A4, за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерготаминови алкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]).

Едновременното приложение на луразидон с дигоксин (субстрат на P-gp) не е довело до повишаване на експозицията на дигоксин и много малко е повишило C_{max} (1,3-кратно) и затова се счита, че луразидон може да се прилага едновременно с дигоксин. Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксовия транспортер P-gp и клинично значение на инхибирането на чревния P-gp не може да се изключи. Едновременното приложение на P-gp субстрата дабигатран етексилат може да доведе до повишени плазмени концентрации на дабигатран.

Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксовия транспортер BCRP и клинично значение на инхибирането на чревния BCRP не може да се изключи. Едновременното приложение BCRP субстрати може да доведе до повишение на плазмените концентрации на тези субстрати.

Едновременното приложение на луразидон с литий показва, че литият има клинично пренебрежими ефекти върху фармакокинетиката на луразидон, следователно не се налага адаптиране на дозата на луразидон при едновременно приложение с литий. Луразидон не повлиява концентрациите на лития.

Клинично проучване за лекарствени взаимодействия, изследващо ефекта на едновременното приложение на луразидон при пациенти, приемащи комбинирани перорални контрацептиви, включително норгестимат и етинилестрадиол, показа, че луразидон няма клинични или статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на контрацептивите или нивата на глобулина, свързващ половите хормони (sex hormone binding globulin (SHBG)). Следователно луразидон може да се прилага едновременно с перорални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на луразидон при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Луразидон не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако няма категорична необходимост.

При новородени с експозиция на антипсихотици (включително луразидон) по време на третия триместър има риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които може да са разнообразни по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за превъзбудено състояние, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушено хранене. Следователно новородените трябва внимателно да се монитират.

Кърмене

Луразидон се екскретира в млякото при плъхове по време на лактация (вж. точка 5.3). Не е известно дали луразидон/метаболитите се екскретират в кърмата. Кърмене при жени,

получаващи Latuda, трябва да се обмисля само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за детето.

Фертилитет

Проучванията при животни показват много ефекти върху фертилитета, предимно свързани с повишаване на пролактина, които не се считат за значими за репродуктивните функции при хората (вж. Точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Луразидон повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да са внимателни при работа с опасни машини, включително моторни превозни средства, докато се уверят, че луразидон не им влияе отрицателно (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на луразидон е оценявана при дози на луразидон 18,5 – 148 mg в клинични проучвания при пациенти с шизофрения, лекувани в продължение на до 52 седмици и при постмаркетингово наблюдение. Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 10\%$) са акатизия и сомнолентност, които са били дозозависими до 111 mg дневно.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) въз основа на комбинирани данни са показани по системно-органични класове и по предпочитан термин по-долу. Честотата на съобщените НЛР в клиничните проучвания е представена в табличен вид по категории спрямо честотата. Прилагат се следните термини и честоти: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите според честотата нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тежестта им.

Таблица 1

Системо-органичен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Назофарингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Еозинофилия	Левкопения**** Неутропения**** Анемия****
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			
Нарушения на метаболизма и храненето		Надаване на тегло	Намален апетит Повишена кръвна захар Хипонатриемия		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Психични нарушения		Инсомния Ажитация Тревожност Безпокойство	Кошмарни сънища Кататония		Суицидно поведение**** Панически атаки**** Нарушение на съня****
Нарушения на нервната система	Акатизия Сомнолентност*	Паркинсонизъм** Замаяност Дистония*** Дискинезия	Летаргия Дизартрия Късна дискинезия	Невролептичен малигнен синдром (NMS)	Гърч****
Нарушения на очите			Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта					Световъртеж****
Сърдечни нарушения			Тахикардия		Стенокардия**** АВ блок първа степен**** Брадикардия****
Съдови нарушения			Хипертония Хипотония Ортостатична хипотония Зачервяване Повишено кръвно налягане		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Повръщане Диспепсия Хиперсекреция на слюнка Сухота в устата Болка в горната част на корема Дискомфорт в стомаха	Флатуленция		Диария**** Дисфагия**** Гастрит****
Хепатобилиарни нарушения			Повишена аланин аминотрансфераза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус	Хиперхидроза	Ангиоедем	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна скованост Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Ставна скованост Миалгия Болка във врата Болка в гърба	Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишаване на серумния креатинин	Дизурия		Бъбречна недостатъчност* ***

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Синдром на отнемане при новороденото (вж. 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Повишен пролактин в кръвта		Уголемяване на гърдите**** Болка в гърдите**** Галакторея**** Еректилна дисфункция**** Аменорея**** Дисменорея****
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Нарушение на походката		Внезапна смърт, която може да се свърже с подлежащо сърдечно-съдово заболяване, наблюдавана по време на програмата за клинично разработване****

*Сомнолентност включва термините за нежелани реакции: хиперсомния, хиперсомнолентност, седация и сомнолентност

**Паркинсонизъм включва термините за нежелани реакции: брадикинезия, ригидност с феномен на зъбчатото колело, изтичане на слюнка, екстрапирамидно нарушение, хипокинезия, мускулна ригидност, паркинсонизъм, психомоторна ретардация и тремор

***Дистония включва термините за нежелани реакции: дистония, окулогична криза, оромандибуларна дистония, спазъм на езика, тортиколис и тризмус.

****Нежелани лекарствени реакции, забелязани във фаза 2 и 3 контролирани и неконтролирани проучвания; въпреки това честотата на поява за тези НЛР е твърде ниска за определяне на честота.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Публикувани са постмаркетингови съобщения за клинично сериозни случаи на кожни и други реакции на свръхчувствителност във връзка с лечението с луразидон, включително някои съобщения за синдром на Stevens-Johnson.

Събития от интерес за класа

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС): В краткосрочните плацебо-контролирани проучвания честотата на съобщаваните събития, свързани с ЕПС, с изключение на акатизия и безпокойство, е 13,5% за пациентите, лекувани с луразидон, спрямо 5,8% за пациентите, получавали плацебо. Честотата на акатизията за пациентите, лекувани с луразидон, е 12,9% спрямо 3,0% за пациентите, получавали плацебо.

Дистония: Симптомите на дистония, продължителни абнормни контракции на мускулни групи, могат да се проявят при чувствителни лица в първите няколко дни от лечението. Симптомите на дистония включват: спазми на мускулите на врата, понякога прогресиращи до стягане на гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да възникнат при ниски дози, те се появяват по-често и с по-голяма тежест при по-високи концентрации и по-високи дози на антипсихотичните лекарствени продукти от първо поколение. По-висок риск за остра дистония се наблюдава при мъже и в по-младите възрастови групи.

Венозна тромбоемболия: При употреба на антипсихотични лекарства са съобщени случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза, с неизвестна честота.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Лечение при предозиране

Няма специфичен антидот на луразидон, затова трябва да се приложат подходящи поддържащи мерки и стриктното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяване на пациента.

Сърдечно-съдовото мониториране трябва да започне веднага, включително непрекъснато електрокардиографско мониториране за възможни аритмии. Ако се прилага антиаритмична терапия, дизопирамид, прокаинамид и хинидин носят теоретичен риск от ефекти, свързани с удължаване на QT-интервала, в случаите когато се прилагат при пациенти с остро предозиране на луразидон. По подобен начин алфа-блокиращите свойства на бретилийум могат да се прибавят към тези на луразидон, водейки до проблемна хипотония.

Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да се лекуват с подходящи мерки. Не трябва да се използват адреналин и допамин, или други симпатикомиметици с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията в условията на индуцирана от луразидон алфа-блокада. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се прилагат антихолинергични лекарствени продукти.

Трябва да се обмисли извършване на стомашна промивка (след интубация, ако пациентът не е в съзнание) и приложение на активен въглен заедно с лаксатив.

Възможността за обнубилация, гърчове или дистонична реакция на главата и врата след предозиране могат да създадат риск за аспирация при индуцирано повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, антипсихотици. АТС код: N05AE05

Механизъм на действие

Луразидон е селективен блокер на ефектите на допамина и моноамините. Луразидон се свързва здраво с допаминергичните D2- и серотонинергичните 5-HT_{2A} и 5-HT₇-рецептори с висок афинитет за свързване съответно 0,994, 0,47 и 0,495 nM. Той блокира и α_2 -адренергичните рецептори и α_2 -адренергичните рецептори с афинитет за свързване съответно 10,8 и 40,7 nM. Освен това луразидон показва парциален агонизъм спрямо 5HT-1A рецепторите с афинитет за свързване 6,38 nM. Луразидон не се свързва с хистаминергичните или мускариновите рецептори.

Механизмът на действие на второстепенния активен метаболит на луразидон ID-14283 е подобен на този на луразидон.

Дози на луразидон от 9 до 74 mg (10 до 80 mg луразидонов хидрохлорид), прилагани на здрави лица, са довели до дозо-зависимо намаляване на свързването на 11С-раклоприд, D2/D3-рецепторен лиганд, в nucleus caudatus, putamen и вентралния стриатум, установено чрез позитронно-емисионна томография.

Фармакодинамични ефекти

В основните проучвания за клинична ефикасност, луразидон е бил прилаган в дози от 37 до 148 mg (еквивалентно на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид).

Клинична ефикасност

Ефикасността на луразидон при лечение на шизофрения е демонстрирана в пет многоцентрови, плацебо-контролирани, двойно-слепи, 6-седмични проучвания при пациенти, които са отговаряли на критериите за шизофрения в Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)). Дозите на луразидон, които са били различни в петте проучвания, са били в диапазон от 37 до 148 mg луразидон (еквивалентни на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид) веднъж дневно. В краткосрочни проучвания първичната крайна точка за ефикасност е дефинирана като средната промяна от изходно ниво до Седмица 6 в общите резултати по скалата за Позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), валидирана многокомпонентна скала, съставена от пет фактора за оценка на позитивни симптоми, негативни симптоми, дезорганизиран мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и безпокойство/депресия. Луразидон е демонстрирал по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо във фаза 3 проучванията (вж. Таблица 2). Луразидон е показал значително разделяне от плацебо още от Ден 4. В допълнение, луразидон е имал по-добри резултати от плацебо по отношение на предварително дефинираната вторична крайна точка - скалата Клинично глобално впечатление - тежест (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S). Ефикасността също е била потвърдена във вторичен анализ на отговора на лечение (дефиниран като $\geq 30\%$ понижение от изходно ниво на общия резултат по PANSS).

Таблица 2

Проучвания при шизофрения: Общ резултат по Скалата за позитивни и негативни симптоми за шизофрения (PANSS) - промяна от изходно ниво до Седмица 6- MMRM за проучвания D1050229, D1050231 и D1050233: Набор за анализ с намерение за лечение

Статистика на проучването	Плацебо	Луразидон в дози (б) (в)				Активна контрола (а)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Проучване D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-стойност	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Проучване D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Средна стойност на изходно ниво (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-стойност	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Проучване D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-стойност	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(а) Оланзапин 15 mg в проучване D1050231, кветиапин с удължено освобождаване (XR) 600 mg в проучване D1050233.

N е изчисление на броя на участниците на модел.

(б) p-стойностите за луразидон спрямо плацебо са били коригирани за множество сравнения. P-стойностите за оланзапин и кветиапин XR спрямо плацебо не са били коригирани.

(в) луразидон в дози от 37, 74, 111 и 148 mg са еквивалентни на 40, 80, 120 и 160 mg луразидонов хидрохлорид.

При краткосрочни проучвания не е наблюдавана последователна корелация доза-отговор.

Ефикасността на луразидон за дългосрочно поддържащо лечение (от 37 до 148 mg луразидон веднъж дневно (еквивалентни на 40-160 mg луразидонов хидрохлорид)) е демонстрирана в 12-месечно изпитване за показване на не по-малка ефикасност с кветиапин с удължено освобождаване (XR) (от 200 до 800 mg веднъж дневно). Луразидон е бил не по-малко ефикасен в сравнение с кветиапин XR по отношение на времето до рецидив на шизофрения. При луразидон е имало малко повишение от изходно ниво до Месец 12 на телесното тегло и индекса на телесна маса (средно (SD): 0,73 (3,36) kg и 0,28 (1,17) kg/m², съответно) в сравнение с

кветиапин XR (1,23 (4,56) kg и 0,45 (1,63) kg/m², съответно). Като цяло, луразидон е имал пренебрежимо малък ефект върху теглото и други параметри на метаболизма, включително нивата на общ холестерол, триглицериди и глюкоза.

При дългосрочно проучване за безопасност клинично стабилни пациенти са били третирани с 37 – 111 mg луразидон (еквивалентно на 40-120 mg луразидонов хидрохлорид) или респеридон 2 – 6 mg. При това проучване честотата на рецидивирание за 12-месечен период е била 20% за лоразидон и 16% за респеридон. Тази разлика е близка и не достига статистическа значимост.

При дългосрочни проучвания, предназначени за оценка на поддържащия ефект, луразидон е бил по-ефективен от плацебо при поддържане на контрола на симптомите и забавяне на рецидивите на шизофренията. След като са били лекувани за остри епизоди и стабилизирани за минимум 12 седмици с лоразидон, пациентите са били рандомизирани в двойнослеп метод и продължили лечението с луразидон или плацебо до рецидивирането на симптомите на шизофренията. При първичния анализ на времето до поява на рецидива пациентите, които са се оттеглили без рецидив, са били цензурирани при оттеглянето, пациентите приемали луразидон, са показали значително по-дълъг период до рецидивирането на симптомите, в сравнение с пациентите, приемали плацебо (p=0,039). Оценките по Kaplan-Meier за вероятността от рецидив на 28 седмица са били 42,2% за лоразидон и 51,2% за плацебо. Вероятността за прекратяване по всякакви причини на 28 седмица са били 58,2% за лоразидон и 69,9% за плацебо (p=0,072).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с луразидон в една или повече подгрупи на педиатричната популация при шизофрения (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Луразидон достига пикови концентрации в серума след приблизително 1-3 часа.

В едно проучване за ефекта на храната, средните стойности на C_{max} и AUC на луразидон са се повишили приблизително 2-3 пъти и 1,5-2 пъти, съответно, когато се прилага с храна, в сравнение с нивата, наблюдавани при прием на гладно.

Разпределение

След приложението на 37 mg луразидон (еквивалентно на 40 mg луразидонов хидрохлорид), средният приблизителен привиден обем на разпределение е 6000 l. Луразидон се свързва във висока степен (~99%) със серумните протеини.

Биотрансформация

Луразидон се метаболизира основно чрез CYP3A4. Основните пътища на биотрансформация са оксидативно N-деалкилиране, хидроксилиране на норборнен пръстен и S-окисление.

Луразидон се метаболизира до два активни метаболити (ID-14283 и ID-14326) и два неактивни метаболити (ID-20219 и ID-20220). Луразидон и неговите метаболити ID-14283, ID-14326, ID-20219 и ID-20220 съответстват на приблизително 11,4, 4,1, 0,4, 24 и 11%, съответно, от серумната радиоактивност.

CYP3A4 е главният ензим, отговорен за метаболизма на активния метаболит ID-14283. Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фармакодинамичния си ефект чрез допаминергичните и серотонинови рецептори.

Въз основа на *in vitro* проучвания луразидон не е субстрат на ензимите CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1.

In vitro луразидон показва индиректно или слабо инхибиране (директно или зависимо от времето) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) на изоензимите цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. На базата на тези данни не се очаква луразидон да повлиява фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрат на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. За приложението на лекарствени продукти с тесен терапевтичен диапазон, които са субстрат на CYP3A4, вижте точка 4.5.

Луразидон е *in vitro* субстрат на ефлуксните транспортери P-гр и BCRP. Луразидон не подлежи на транспорт чрез активно захващане на OATP1B1 или OATP1B3.

Луразидон е инхибитор на P-гр, BCRP и OCT1 *in vitro* (вж. Точка 4.5). Не се очаква луразидон да има клинично значим инхибиторен потенциал върху транспортерите P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K или BSEP на базата на *in vitro* данни.

Елиминиране

След приложение на луразидон елиминационният полуживот е бил 20-40 часа. След перорално приложение на радиомаркирана доза, приблизително 67% от дозата са били възстановени в екскрементите и 19% - в урината. Урината е съдържала най-вече множество метаболити с минимална бъбречна екскреция на изходното съединение.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на луразидон е дозо-пропорционална в рамките на диапазон на обща дневна доза от 18,5 mg до 148 mg (еквивалентни на 20 до 160 mg луразидонов хидрохлорид). Стационарни концентрации на луразидон се достигат в рамките на 7 дни след започване на приема на луразидон.

Фармакокинетика при специални групи пациенти:

Хора в старческа възраст

Събрани са ограничени данни при здрави лица на възраст ≥ 65 години. От събраните данни е получена подобна експозиция в сравнение с участниците на възраст < 65 години. Въпреки това, се очаква увеличение на експозицията при пациенти в старческа възраст, ако имат нарушена бъбречна или чернодробна функция.

Чернодробно увреждане

Серумните концентрации на луразидон са повишени при здрави лица с чернодробно увреждане клас А, В и С по Child-Pugh с увеличена съответно 1,5-, 1,7- и 3-кратно експозиция.

Бъбречно увреждане

Серумните концентрации на луразидон са повишени при здрави лица с бъбречно увреждане в лека, умерена и тежка степен с увеличена съответно 1,5, 1,9 и 2,0-кратно експозиция. Участници с ТСББ ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) не са изследвани.

Пол

Не е имало клинично значими разлики между половете във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения.

Раса

Не е имало клинично значими разлики във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения. Отбелязва се, че пациентите от азиатски произход са имали 1,5-кратно повишена експозиция на луразидон в сравнение с пациенти от европеидната раса.

Тютюнопушене:

Въз основа на *in vitro* проучвания, използващи човешки чернодробни ензими, луразидон не е субстрат за CYP1A2; поради това, тютюнопушенето не би следвало да има ефект върху фармакокинетиката на луразидон.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти е била изследвана при 49 деца на възраст 6-12 години и 56 юноши на възраст 13-17 години. Луразидон е прилаган като луразидонов хидрохлорид в дневни дози от 20, 40, 80, 120 mg (6-17 години) или 160 mg (10-17 години) за 7 дни. Не е имало ясна корелация между получената плазмена експозиция и възрастта или телесното тегло. Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти на възраст 6–17 години като цяло е била сравнима с тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Основните находки в проучвания за токсичност при многократно прилагане на луразидон са били централно-медиирани ендокринни промени, получаващи се в резултат на повишените нива на пролактин в серума при плъхове, кучета и маймуни. Високите серумни нива на пролактин в дългосрочните проучвания с многократно прилагане при женски плъхове са били свързани с ефекти върху костите, надбъбречните жлези и репродуктивните тъкани. В едно дългосрочно проучване с многократно прилагане при кучета, високите серумни нива на пролактин са били свързани с ефекти върху мъжките и женски репродуктивни тъкани.

При плъхове луразидон не е имал ефект върху репродукцията при мъжки и женски индивиди при перорални дози от съответно 150 и 0,1 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, или върху ранното развитие на ембриона при перорална доза от 15 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид.

Проучване на фертилитета при женски плъхове е довело до удължен еструс и забавена копулация при $\geq 1,5$ mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, докато индексите за копулация и фертилитет, както и броят на *corpora lutea*, имплантациите и живите фетуси са намалели при 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид. Тези ефекти са се дължали на хиперпролактинемията след лечение с луразидон, влияеща върху еструса и копулативното поведение, както и върху поддържането на corpus luteum на женските плъхове, водещо до намаление на имплантацията и на броя на живите фетуси. Тези ефекти, свързани с пролактин, не се считат за приложими по отношение на репродукцията при хора.

Единична доза от 10 mg/kg луразидонов хидрохлорид при бременни плъхове е довела до експозиция на плода. В едно проучване за откриване на дозов интервал при бременни плъхове, 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид са причинили забавяне на растежа на плода без признаци на тератогенност. Луразидон не е бил тератогенен при плъхове или зайци при експозиция подобна на или по-малка от максималната препоръчителна доза при хора (148 mg луразидон, еквивалентни на 160 mg луразидонов хидрохлорид).

Луразидон се екскретира в млякото на плъхове по време на лактация.

Луразидон не е бил генотоксичен в серия от тестове. Наблюдавани са тумори на млечната жлеза и/или хипофизата в проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове, като най-вероятно те се дължат на повишените нива на пролактин в кръвта. Тези находки са чести при гризачи, третирани с антипсихотични лекарствени продукти с допамин D2 блокираща активност, и се считат за специфични за гризачите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Манитол (Е 421)

Нешесте, прежелатинизирано

Кроскармелоза натрий (Е468)

Хипромелоза 2910 (Е 464)

Магнезиев стеарат (Е 470b)

Таблетна обвивка

Хипромелоза 2910 (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 8000

Железен оксид, жълт (Е 172)

Индигодин (Е 132)

Карнаубски восък (Е 903)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонените опаковки съдържат 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 или 98 x 1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери от алуминии/алуминии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia 70, 00181

Rome - Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/913/015-021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 21 март 2014 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
Великобритания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 18,5 mg филмирани таблетки
луразидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид, еквивалентен на 18,6 mg луразидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Latuda 18.5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 18,5 mg таблетки
луразидон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 37 mg филмирани таблетки
луразидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид, еквивалентен на 37,2 mg луразидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Latuda 37 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 37 mg таблетки
луразидон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 74 mg филмирани таблетки
луразидон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид, еквивалентен на 74,5 mg луразидон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Latuda 74 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Latuda 74 mg таблетки
луразидон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Latuda 18,5 mg филмирани таблетки

Latuda 37 mg филмирани таблетки

Latuda 74 mg филмирани таблетки

луразидон (lurasidone)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Latuda и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Latuda
3. Как да приемате Latuda
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Latuda
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Latuda и за какво се използва

Latuda съдържа активното вещество луразидон и принадлежи към група лекарства наречени антипсихотици. Те се използват за лечение на симптомите на шизофрения при възрастни на 18 и повече години. Луразидон действа чрез блокиране на рецепторите в мозъка, с които се свързват допамин и серотонин. Допамин и серотонин са невротрансмитери (вещества, които позволяват на нервните кретки да се свързват една с друга), отговорни за симптомите на шизофрения. Чрез блокиране на техните рецептори, луразидон помага за нормализиране на активността на мозъка, подтискайки симптомите на шизофрения.

Шизофренията е разстройство със симптоми като чуване, виждане или усещане на неща, които не са реални, погрешни убеждения, необичайна подозрителност, отдръпване от хората, несвързана реч, непоследователно поведение и емоционална притъпеност. Хората с това разстройство може да се чувстват и депресирани, тревожни, виновни или напрегнати. Това лекарство се използва за подобряване на Вашите симптоми на шизофрения.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Latuda

НЕ използвайте Latuda:

- ако сте алергични към луразидон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате лекарства, които могат да повлияят върху нивото на луразидон в кръвта Ви, като например:

- лекарства за гъбични инфекции като итраконазол, кетоконазол (с изключение на шампоан), позаконазол или ворикозанол
- лекарства за инфекции, като например антибиотикът кларитромицин или телитромицин
- лекарства за HIV инфекции, като например индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир
- боцепревир и телапревир (лекарства за хроничен хепатит)
- нефазодон (лекарство за депресия)
- рифампицин (лекарство за туберкулоза)
- карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (лекарства за гърчове)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билково лекарство за депресия).

Предупреждения и предпазни мерки

Може да отнеме няколко дни или дори седмици преди това лекарство да има пълен ефект. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси за това лекарство.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство или по време на лечение, особено ако:

- имате болест на Паркинсон или деменция
- някога Ви е поставяна диагноза за заболяване, чийто симптоми включват висока температура и скованост на мускулите (известно и като невролептичен малигнен синдром), или ако някога сте получавали ригидност, тремор или проблеми с движението (екстрапирамидни симптоми), или необичайни движения на езика или лицето (късна (тардивна) дискинезия). Трябва да знаете, че тези състояния могат да бъдат причинени от това лекарство
- имате сърдечно заболяване или се лекувате за сърдечно заболяване, което Ви прави предразположени към ниско кръвно налягане, или имате фамилна история за неправилен сърдечен ритъм (включително удължаване на QT интервала)
- сте имали гърчове (припадъци) или епилепсия
- сте имали кръвни съсиреци или, ако някой друг от Вашето семейство е имал кръвни съсиреци, тъй като лекарствата за шизофрения са свързани с образуване на кръвни съсиреци
- имате увеличени нива на хормона пролактин в кръвта
- имате диабет или сте предразположени към диабет
- имате понижена бъбречна функция
- имате понижена чернодробна функция
- повишение на Вашето тегло
- спадане на кръвното Ви налягане при изправяне, което може да предизвика замаяване.

Ако имате някое от тези състояния или заболявания, говорете с Вашия лекар, тъй като той/тя може да иска да коригира Вашата доза, да Ви наблюдава по-внимателно или да спре лечението с Latuda.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни при тези пациенти.

Други лекарства и Latuda

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е особено важно, ако приемате:

- всякакви лекарства, които също действат на мозъка, тъй като техният ефект може да се добави по негативен начин към ефектите на Latuda върху Вашия мозък
- лекарства, които понижават кръвното налягане, тъй като това лекарство също може да понижава кръвното налягане

- лекарства за болестта на Паркинсон и синдрома на неспокойните крака (напр. леводопа), тъй като това лекарство може да намали техните ефекти
- лекарства, съдържащи производни на ерготаминовите алкалоиди (използвани за лечение на мигрени) и други лекарства, включително терфенадин и астемизол (използвани за лечение на сенна хрема и други алергични заболявания), цизаприд (използван за лечение на храносмилателни проблеми), пимозид (използван за лечение на психични заболявания), хинидин (използван за лечение на сърдечни заболявания), бепридил (използван за лечение на гръдна болка).

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства, защото може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на това лекарство по време на лечението с Latuda.

Следните лекарства могат да повишат нивото на луразидон в кръвта Ви:

- дилтиазем (за лечение на високо кръвно налягане)
- еритромицин (за лечение на инфекции)
- флуконазол (за лечение на гъбични инфекции)
- верапамил (за лечение на високо кръвно налягане или болка в гърдите).

Следните лекарства могат да понижат нивото на луразидон в кръвта Ви:

- ампренавир, ефавиренц, етравирин (за лечение на HIV инфекция)
- апрепитант (за лечение на гадене и повръщане)
- армодафинил, модафинил (за лечение на сънливост)
- босентан (за лечение на високо кръвно налягане или язви на пръстите)
- нафцилин (за лечение на инфекции)
- преднизон (за лечение на възпалителни заболявания)
- руфинамид (за лечение на гърчове).

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства, тъй като Вашият лекар може да промени дозата на Latuda.

Latuda с храна, напитки и алкохол

Употребата на алкохол трябва да се избягва, когато приемате това лекарство. Това е така, защото алкохолът ще има допълнителен отрицателен ефект.

Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате това лекарство. Грейпфрутът може да окаже влияние върху начина, по който това лекарство действа.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не трябва да приемате това лекарство по време на бременност, освен ако това не е обсъдено с Вашия лекар.

Ако Вашият лекар реши, че потенциалната полза от лечението по време на бременност оправдава потенциалния риск за нероденото бебе, Вашият лекар ще наблюдава внимателно бебето Ви след раждане. Това е така, защото при новородени бебета от майки, които са използвали луразидон в последния триместър (последните три месеца) от бременността им, могат да се получат следните симптоми:

- треперене, мускулна скованост и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения при хранене.

Ако Вашето бебе развие някой от тези симптоми, трябва да информирате Вашия лекар.

Не е известно дали луразидон се екскретира в кърмата. Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

По време на лечение с това лекарство могат да се получат сънливост, замаяност и проблеми със зрението (вж. точка 4, Възможни нежелани реакции). Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се убедите, че това лекарство не Ви влияе отрицателно.

3. Как да приемате Latuda

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната начална доза е 37 mg веднъж дневно.

Дозата може да се увеличи или намали от Вашия лекар в рамките на дозовия диапазон от 18,5 mg до 148 mg веднъж дневно. Максималната доза не трябва да превишава 148 mg веднъж дневно.

Дозата ще се определи от Вашия лекар и може да зависи от това:

- колко добре се повлиявате от дадената доза
- дали приемате някои други лекарства (вж. точка 2, Други лекарства и Latuda)
- дали имате бъбречни или чернодробни проблеми.

Поглъщайте Вашата таблетка(и) цяла с вода, за да не усещате горчивия вкус. Трябва да приемате дозата си редовно всеки ден, по едно и също време, за да го запомните по-лесно. Трябва да приемате това лекарство с храна или точно след хранене, тъй като това помага на организма да усвои лекарството, като му позволи да действа по-добре.

Ако сте приели повече от необходимата доза Latuda

Ако сте приели повече от това лекарство, отколкото е трябвало, веднага информирайте Вашия лекар. Може да почувствате сънливост, уморяемост, необичайни движения на тялото, проблеми при ставане и ходене, замаяност от ниско кръвно налягане и неправилен сърдечен ритъм.

Ако сте пропуснали да приемете Latuda

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако пропуснете една доза, вземете следващата си доза в деня след пропуснатата доза. Ако пропуснете две или повече дози, информирайте Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Latuda

Ако спрете приема на това лекарство, ще загубите ефектите на лекарството. Не трябва да спирате приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите, защото симптомите Ви може да се върнат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако забележите някой от следните симптоми, **незабавно потърсете медицинска помощ**:

- тежка алергична реакция със симптоми висока температура, оток на устата, лицето, устните или езика, недостиг на въздух, сърбеж, кожен обрив, а понякога и спад на кръвното налягане. Тези реакции се наблюдават рядко (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).

- сериозен обрив с мехури, засягащ кожата, устата, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън)
- повишена температура, изпотяване, мускулна скованост и понижено ниво на съзнание. Това може да са симптоми на състояние, известно като невролептичен малигнен синдром. Тези реакции се наблюдават рядко (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).
- кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване, болка и зачервяване на крака), които могат да се придвижат през кръвоносните съдове до белите дробове, причинявайки болка в гръдния кош и затруднено дишане. Ако забележите някой от тези симптоми, потърсете веднага медицинска помощ.

Могат да се получат и следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- усещане за безпокойство и невъзможност да се седи спокойно
- сънливост.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Паркинсонизъм: това е медицински термин, който включва повишение на секрецията на слюнка или много течности в устата, изтичане на слюнка, усещане за прескачания при стъгане на крайниците, бавни и намалени движения на тялото, липса на изражения на лицето, стегнатост на мускулите, вратна скованост, мускулна скованост, малки, влачеци се и ускорени стъпки и липса на нормални движения на ръцете при ходене, непрекъснато мигане в отговор на почукване по челото (абнормен рефлекс),
- проблеми с речта, необичайни мускулни движения; съвкупност от симптоми, познати като екстрапирамидни симптоми (ЕПС), които обикновено включват необичайни, безцелни и неволеви мускулни движения.
- замаяност
- мускулни спазми и скованост
- гадене (усещане за повдигане), повръщане (повдигане)
- обрив и сърбеж
- лошо храносмилане
- сухота в устата или прекомерно слюноотделяне
- болка в корема
- нарушение на съня, умора, тревожност и безпокойство
- наддаване на тегло
- повишаване на креатин фосфокиназата (ензим в мускулите) при кръвни изследвания
- повишаване на креатинина (показател за бъбречната функция) при кръвните изследвания.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- неясен говор
- кошмарни сънища
- болки в мускулите
- болки в ставите
- проблеми при ходене
- скована поза
- повишен пролактин в кръвта, повишена кръвна захар, повишение на някои чернодробни ензими при кръвни изследвания
- повишено кръвно налягане
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което може да причини прилошаване
- ускорена сърдечна честота
- простуда
- пристъпно зачервяване
- замъглено зрение

- намален апетит
- изпотяване
- болка при уриниране.
- неконтролируеми движения на устата, езика и крайниците (късна дискинезия)
- ниски нива на натрий в кръвта, които могат да причинят умора и объркване, мускулни потрепвания, припадъци и кома (хипонатриемия).

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Рабдомиолиза, която представлява разпад на мускулни влакна, водещ до освобождаване на съдържимото на мускулните влакна (миоглобин) в кръвообръщението, със симптоми като болка в мускулите, повдигане, обърканост, нарушена сърдечна честота или ритъм и, евентуално, тъмна урина.
- повишение на еозинофилите (вид бели кръвни клетки).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- намалени нива на бели кръвни клетки (които се борят с инфекциите) и червени кръвни клетки (които пренасят кислород в тялото)
- целенасочено самонараняване
- внезапно усещане за тревожност
- нарушение на съня
- усещане за въртене
- гърч (припадък)
- болка в гръдния кош
- нарушени нервни импулси в сърцето
- забавена сърдечна честота
- диария
- затруднено преглъщане
- раздразнение на стомашната лигавица
- бъбречна недостатъчност
- при новородените бебета може да има: тревожност, повишение или намаление на мускулния тонус, тремор, сънливост, проблеми с дишането или храненето
- необичайно уголемяване на гърдите, болка в гърдите, секреция на мляко от гърдите
- проблеми с ерекцията
- болезнени или липса на менструални периоди
- внезапна смърт, свързана със сърдечно заболяване.

При хора в старческа възраст с деменция има съобщения за леко увеличаване на броя на смъртните случаи за пациенти, приемащи лекарства за шизофрения, в сравнение с онези, които не приемат тези лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Latuda

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след съкращението, използвано за отбелязване на срока на годност. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.
Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Latuda

- Активното вещество е луразидон.
Всяка 18,5 mg таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид еквивалентен на 18,6 mg луразидон.
Всяка 37 mg таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид, еквивалентен на 37,2 mg луразидон.
Всяка 74 mg таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид, еквивалентен на 74,5 mg луразидон.
- Другите съставки са манитол, прежелатинизирано нишесте, кроскармелоза натрий, хипромелоза, магнезиев стеарат (E 470b), титанов диоксид (E171), макрогол, жълт железен оксид (E172) (намиращ се в таблетки 74 mg), индиготин (E132) (намиращ се в таблетки 74 mg) и карнауба восък (E903).

Как изглежда Latuda и какво съдържа опаковката

- Филмираните таблетки Latuda 18,5 mg са бели до почти бели филмирани кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „LA”
- Филмираните таблетки Latuda 37 mg са бели до почти бели филмирани кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение „LB”
- Филмираните таблетки Latuda 74 mg са бледо зелени филмирани елипсовидни таблетки, с вдлъбнато релефно означение „LD”.

Филмираните таблетки Latuda се предлагат в опаковки, съдържащи 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 или 98 x 1 филмирани таблетки в перфорирани едnodозови блистери от алуминии/алуминии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Units 2-7
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford
HR3 5PG
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката **ММ/ГГГГ**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция

по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.