

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Latuda 18,5 mg филмирани таблетки  
Latuda 37 mg филмирани таблетки  
Latuda 74 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Latuda 18,5 mg филмирани таблетки

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

### Latuda 37 mg филмирани таблетки

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

### Latuda 74 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид, еквивалентен на 74,5 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“

### Latuda 37 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, филмирани кръгли таблетки с диаметър 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „LB“

### Latuda 74 mg филмирани таблетки

Бледозелени, 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 и юноши на и над 13 години.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

##### *Популация възрастни*

Препоръчителната начална доза е 37 mg луразидон 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.

При пациенти на доза, по-висока от 111 mg веднъж дневно, прекратили лечението повече от 3 дни, лечението трябва да се започне отново с доза 111 mg веднъж дневно и да се титрира възходящо до оптималната за тях доза. За всички останали дози лечението на пациентите може да се започне отново с техните предишни дози, без възходящо титриране.

#### *Педиатрична популация*

Препоръчителната начална доза е 37 mg луразидон веднъж дневно. Не се налага титриране на началната доза. Лекарството е ефективно в дозов диапазон от 37 до 74 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 74 mg. При деца луразидон трябва да се предписва от специалист по детска психиатрия.

#### *Корекция на дозата поради взаимодействия*

Препоръчва се начална доза 18,5 mg луразидон, а максималната доза не трябва да надвишава 74 mg веднъж дневно в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4. Може да се наложи корекция на дозата луразидон в комбинация със слаби и умерени индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5). За силни инхибитори и индуктори на CYP3A4 вижте точка 4.3.

#### *Преминаване към други антипсихотични лекарствени продукти*

Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти е необходим надзор от лекар, когато преминаването към друг антипсихотичен продукт се счита за подходящо по медицински съображения.

#### *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 луразидон. Изисква се внимание при лечение на пациенти на възраст  $\geq$  65 години с по-високи дози луразидон.

#### *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 (CrCl  $\geq$  30 и  $<$  50 ml/min), тежка степен (CrCL  $>$ 15 и  $<$  30 ml/min) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) (CrCl  $<$  15 ml/min), препоръчителната начална доза е 18,5 mg, а максималната доза не трябва да превишава 74 mg веднъж дневно. Луразидон 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.

#### 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.

##### Суицидно поведение

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 Parkinson

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

##### 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 стойка 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.

##### Сърдечносъдови нарушения/удължаване на QT-интервала

Луразидон трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечносъдово заболяване или фамилен анамнез 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 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 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 метаанализ 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. Пациентите трябва да бъдат съветвани относно признаците и симптомите на повишен пролактин като гинекомастия, галакторея, аменорея и еректилна дисфункция. Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси медицинска помощ, ако има каквито и да е признаци и симптоми.

### 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.

#### Взаимодействие със сок от грейпфрут

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

#### Серотонинов синдром

Съпътстващото приложение на Latuda и други серотонинергични средства като бупренорфин/опиоиди, MAO-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI) или трициклични антидепресанти може да доведе до серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.5).

Ако е налице клиничното основание за съпътстващо лечение с други серотонинергични средства, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и при увеличаване на дозата.

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичния статус, нестабилност на автономната нервна система, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. При съмнение за серотонинов синдром е необходимо да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията – в зависимост от тежестта на симптомите.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **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).

Latuda трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение с други серотонинергични средства като бупренорфин/опиоиди, MAO-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) или трициклични антидепресанти, тъй като се увеличава рискът от възникване на серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.4).

## 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 чрез 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 и позаконазол (силен инхибитор на CYP3A4) е довело до приблизително 4-5-кратно повишение на експозицията на луразидон. Наблюдаван е постоянен ефект на позаконазол върху експозицията на луразидон до 2-3 седмици след спирането на едновременното приложение с позаконазол.

Едновременното приложение на луразидон с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 в умерена степен (напр. дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил) може да повиши експозицията на луразидон. Изчислено е, че умерените инхибитори на CYP3A4 водят до 2-5-кратно 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 съответно на луразидон и ID-14283 (вж. точка 4.2). Употребата на лекарствена форма с незабавно освобождаване на 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-гр и BCRP *in vitro* като значението на този факт *in vivo* е неясно. Едновременното приложение на луразидон с P-гр 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 ерго алкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]).

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

Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксияния 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 (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 луразидон, 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 и велосипеди, докато се уверят, че луразидон не им влияе отрицателно (вж. точка 4.8).

По отношение на безопасността на движението по пътищата юношите, които може да не са навършили необходимата възраст, за да шофират, въпреки това могат да управляват велосипед.

### **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, гадене и инсомния.

#### Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) въз основа на сборни данни са показани по системно-органични класове и по-предпочитан термин в Таблица 1 по-долу. Честотата на съобщените НЛР в клиничните проучвания е представена в табличен вид по категория по честота. Прилагат се следните термини и категории по честота: 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).

**Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при възрастни на базата на сборни данни**

Системо-органичен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Назофарингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Еозинофилия Левкопения	Неутропения ****
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	Инсом ния	Ажитация Тревожност Безпокойство	Кошмарни сънища Кататония Панически атаки	Суицидно поведение	Нарушение на съня****
Нарушения на нервната система	Акатиз ия	Сомнолентност * Паркинсонизъм ** Замаяност Дистония*** Дискинезия	Летаргия Дизартрия Тардивна дискинезия Синкоп Гърч	Невролепти чен малигнен синдром (NMS) Мозъчно- съдов инцидент	
Нарушения на очите			Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж		
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Ангина пекторис Атриовентрику ларен блок първа степен Брадикардия		
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония Ортостатична хипотония Горещи вълни Повишено кръвно налягане		
Стомашно- чревни нарушения	Гадене	Диария Повръщане Диспепсия Хиперсаливация на слюнка Сухота в устата Болка в горната част на корема Дискомфорт в стомаха	Флатуленция Дисфагия Гастрит		
Хепатобилиарн и нарушения			Повишена аланин аминотрансфер аза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус	Хиперхидроза	Ангиоедем	Синдром на Stevens- Johnson

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба Мускулно-скелетна скованост	Ставна скованост Миалгия Болка във врата	Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен серумен креатинин	Дизурия	Бъбречна недостатъчност	
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 Еректилна функция Аменорея Дисменорея	Болка в гърдите Галакторея	Уголемяване на гърдите****
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Нарушение на походката	Внезапна смърт	
Изследвания		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта			

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

\*\*Паркинсонизъм включва термините за нежелани реакции: брадикинезия, ригидност с феномен на зъбчато 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.

**Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при юноши**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Назофарингит Ринит		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
			Инфекция на горните дихателни пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност		
Ендокринни нарушения		Хиперпролактинемия (включително повишен пролактин в кръвта)	Автоимунен тиреоидит Хиперандрогения Хипотиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит Повишен апетит	Хиперинсулинемия		
Психични нарушения		Необичайни сънища Ажитация Тревожност Депресия Инсомния Психотично разстройство Шизофрения Напрегнатост	Агресия Апатия Състояние на обърканост Потиснато настроение Дисоциация Халюцинация (слухова) Халюцинация (визуална) Хомицидна идеация Импулсивно поведение Начална инсомния Намалено либидо Повишено либидо Безразличие Промени в психичното състояние Натрапливи мисли Панически атаки Психомоторна хиперактивност Безпокойство Нарушение на съня Суицидна идеация Терминална инсомния Необичайно мислене		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Акатизия Главоболие Сомнолентност*	Нарушено внимание Замаяност Дискинезия Дистония*** Паркинсонизъм**	Постурална замаяност Дисгеузия Хиперкинезия Нарушение на паметта Мигрена Парестезия Психомоторна хиперактивност Синдром на неспокойните крака Тардивна дискинезия Тензионно главоболие		
Нарушения на очите			Нарушение на акомодацията Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			Хиперакузия		
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Палпитации Суправентрикуларни екстрасистоли		
Съдови нарушения			Ортостатична хипотония Хипертония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Орофарингеална болка Диспнея		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Констипация Сухота в устата Хиперсаливация Повръщане	Дискомфорт в корема Болка в горната част на корема Аптиализъм Диария Диспепсия Сухота на устните Зъбобол		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза	Алоpecia Абнормен растеж на косата Обрив Уртикария		

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>	<b>С неизвестна честота</b>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна ригидност	Артралгия Стягане на мускулите Мускулно-скелетна скованост Миалгия Болка в крайниците Болка в челюстите		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Билирубинурия Дизурия Нарушено уриниране Полиурия Протеинурия Бъбречно нарушение		

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Много чести</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>	<b>С неизвестна честота</b>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция	Аменорея Болка в гърдите Нарушение на еякулацията Галакторея Гинекомастия Нередовна менструация Олигоменорея Сексуална дисфункция		
Вродени, фамилни и генетични нарушения			Нарушение на Tourette		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Умора Раздразнителност	Втрисане Нарушение на походката Прилошаване Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето Пирексия		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Изследвания		<p>Повишена креатин фосфокиназа в кръвта</p> <p>Повишен С-реактивен протеин</p> <p>Загуба на тегло</p> <p>Наддаване на тегло</p>	<p>Повишена аланин аминотрансфераза</p> <p>Позитивиране на анти tireoidни антитела</p> <p>Повишена аспартат аминотрансфераза</p> <p>Намалена алкална фосфатаза в кръвта</p> <p>Повишена алкална фосфатаза в кръвта</p> <p>Повишен холестерол в кръвта</p> <p>Повишена кръвна захар</p> <p>Повишен инсулин в кръвта</p> <p>Повишен тестостерон в кръвта</p> <p>Повишен тироид-стимулиращ хормон в кръвта</p> <p>Повишени триглицериди в кръвта</p> <p>Скъсен PR-интервал на електрокардиограма</p> <p>Понижен хемоглобин</p> <p>Понижен липопротеин с висока плътност</p> <p>Понижен липопротеин с ниска плътност</p>		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Умишлено предозиране		

\*Сомнолентност включва следните нежелани реакции, наблюдавани при юноши: хиперсомния, седация и сомнолентност.

\*\*Паркинсонизъм включва следните нежелани реакции, наблюдавани при юноши: ригидност с феномен на зъбчато колело, екстрапирамидно нарушение, хипокинезия, паркинсонизъм и тремор.

\*\*\*Дистония включва следните нежелани реакции, наблюдавани при юноши: дистония, окулогирична криза и тортиколис.

## 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 при възрастни 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. В краткосрочното плацебо-контролирано проучване при юноши честотата на съобщаваните събития, свързани с ЕПС, с изключение на акатизия, е 5,1% за пациентите, лекувани с луразидон, спрямо 1,8% за пациентите, получавали плацебо. Честотата на акатизията за пациентите, лекувани с луразидон, е 8,9% спрямо 1,8% 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.

Сърдечносъдовото 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 обнубиляция, 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<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>7</sub>-рецептори с висок афинитет за свързване съответно 0,994, 0,47 и 0,495 nM. Той блокира и  $\alpha$ 2с-адренергичните рецептори и  $\alpha$ 2а-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 луразидон от 9 до 74 mg, прилагани на здрави лица, са довели до дозозависимо намаляване на свързването на 11C-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 при дози от 37 до 148 mg.

#### 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 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 в проучванията фаза 3 (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 3: Проучвания при шизофрения при възрастни: Общ скор 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)				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.

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) е демонстрирана в 12-месечно изпитване за не по-малка ефикасност с кветиапин с удължено освобождаване (от 200 до 800 mg веднъж дневно). Луразидон е бил не по-малко ефикасен в сравнение с кветиапин с удължено освобождаване 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/m<sup>2</sup>, съответно) в сравнение с кветиапин с удължено освобождаване (1,23 (4,56) kg и 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>, 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 лекувани с 37 – 111 mg луразидон 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 двойнослепо и продължили лечението с луразидон или плацебо до рецидивирането на симптомите на шизофренията. При първичния анализ на времето до поява на рецидив, при който участниците, които са прекратили участието си без рецидив, са били цензурирани към момента на прекратяване, 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

#### *Шизофрения*

Ефикасността на Latuda е установена в 6-седмично рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при юноши (на възраст 13 до 17 години), които отговарят на критериите по Диагностичен и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание, текстова редакция (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM-IV-TR) за шизофрения (N = 326). Пациентите са рандомизирани на една от двете фиксирани дози Latuda (37 или 74 mg/ден) или на плацебо.

Първичният инструмент за оценка, използван за оценяване на психичните признаци и симптоми, е PANSS. Ключовият вторичен инструмент е CGI-S.

В групите и на двете дози Latuda е имал по-добри резултати от плацебо по отношение на намаляване на скоростите по PANSS и CGI-S през Седмица 6. Като цяло дозата 74 mg/ден не предоставя допълнителна полза в сравнение с дозата 37 mg/ден.

Първичните резултати за ефикасност са представени в таблица 4.

**Таблица 4: Първичните резултати за ефикасност (общ скор по PANSS) – промяна от изходното ниво до Седмица 6 – MMRM за проучване D1050301 на шизофрения при юноши: Набор за анализ с намерение за лечение**

Статистика на проучването	Плацебо	Доза луразидон (а)	
		37 mg	74 mg
Проучване D1050301	N = 112	N= 108	N= 106
Средна стойност на изходното ниво (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Средно изменение на LS (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Разлика в лечението спрямо плацебо			
Изчисление (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
		0,0006	0,0008

N е изчисление на броя на участниците на модел.

(а) р-стойностите за луразидон спрямо плацебо са били коригирани за множество сравнения.

Подобренията в скоростите по CGI-S в Седмица 6 за терапевтичните групи както на луразидон 74 mg/ден ( $-0,42 \pm 0,130$ , коригирана стойност на  $p = 0,0015$ ), така и на луразидон 37 mg/ден (-

0,47 ± 0,130, коригирана стойност на  $p = 0,0008$ ), са значително различаващи се от тези при плацебо.

104-седмично продължение на проучването (проучване D1050302) е предназначено за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефективност на променливи дози луразидон (18,5; 37; 55,5 или 74 mg/ден) при педиатрични пациенти, които са завършили 6-седмичен терапевтичен период в три предходни проучвания за различни показания. По-долу са представени резултатите само за 271 участници с шизофрения, които са се записали от проучване D1050301. От тях 186 участници (68,6%) са завършили 52 седмици, а 156 (57,6%) участници – 104 седмици гъвкаво дозиране с луразидон 18,5 до 74 mg/ден.

За участниците, продължили от D1050301, средната стойност (95% ДИ) на общия скор по PANSS от базата данни на изходното ниво е -26,5 (-28,5; -24,5) с LOCF в Седмица 28, -28,2 (-30,2; -26,2) с LOCF в Седмица 52 и -29,5 (-31,8; -27,3) с LOCF/крайна точка след отворената фаза на проучването в Седмица 104, а средното изменение (95% ДИ) от изходното ниво на отворената фаза на проучването е съответно -9,2 (-11,1; -7,2) с LOCF в Седмица 28, -10,8 (-13,0; -8,7) с LOCF в Седмица 52 и -12,2 (-14,5; -9,8) с LOCF/крайна точка след отворената фаза на проучването в Седмица 104.

### *Биполярна депресия*

Краткосрочната ефикасност на луразидон е проучвана в 6-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти деца и юноши (на възраст 10-17 години), които отговарят на критериите по Диагностичен и статистически наръчник на психичните разстройства, пето издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; DSM-V) за голям депресивен епизод, свързан с биполярно разстройство тип I със или без бърза цикличност и без психотични характеристики (N = 350). Пациентите са рандомизирани на гъвкаво дозиран луразидон 18 - 74 mg веднъж дневно или на плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност е дефинирана като средно изменение от изходното ниво до седмица 6 на общия скор по Скалата за оценка на депресия при деца, редактирана (Children's Depression Rating Scale, Revised; CDRS-R). Ключовата вторична крайна точка е скорът за депресия по скалата за Глобално клинично впечатление - Биполярна версия, Тежест на заболяването (Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness, CGI-BP-S). За тези крайни точки са показани статистически значими разлики в полза на луразидон спрямо плацебо за цялата проучвана популация, като се започва от седмица 2 и се поддържат на всяка визита в хода на проучването до края на проучването. Първичната и ключовата вторична крайна точка за ефикасност обаче не са постигнати при по-младите пациенти (на възраст под 15 години). Коририраното за плацебо изменение на средната стойност на най-малките квадрати (Least Squares, LS) при 95% доверителен интервал (ДИ) с Екстраполация на последните резултати (Last-Observation-Carried-Forward, LOCF) от изходното ниво до седмица 6 за общия скор по CDRS-R в групата на луразидон е -1,8 (-5,6; 2,0) при участниците на възраст от 10 до 14 години и -8,6 (-12,4; -4,8) при участниците на възраст от 15 до 17 години (Таблица 5).

Профилът на безопасност на луразидон при децата, включени в това краткосрочно проучване, като цяло съответства на наблюденията при лечението на възрастни с утвърдената индикация, но са наблюдавани разлики в честотата на най-често възникналите нежелани реакции при педиатричните пациенти като гадене (в категория по честота „много чести“), диария (в категория по честота „чести“) и понижен апетит (в категория по честота „чести“) в сравнение с при възрастните (съответно в категории по честота: „чести“, „неизвестна честота“ и „нечести“).

**Таблица 5 Педиатрично проучване за биполарна депресия: Общ скор по Скалата за оценка на депресия при деца, редактирана (CDRS-R) и скор за депресията (Депресия) по скалата за Глобално клинично впечатление – Биполарна версия, Тежест на заболяването (CGI-BP-S) – промяна от изходното ниво до седмица 6 – Смесен модел с многократни измервания (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) за проучването D1050326: Набор за анализ с намерение за лечение**

Параметри	Статистика на проучването	Плацебо	Доза луразидон 18,5 - 74 mg (а) (б)
Първична крайна точка: Общ скор по CDRS-R		N = 170	N = 173
	Средна стойност на изходното ниво (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Средно изменение на LS (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Разлика в лечението спрямо плацебо		
	Изчисление (SE; 95% ДИ)	--	-5,7 (1,39; от -8,4 до -3,0)
	p-стойност	--	< 0,0001
Ключова вторична крайна точка: Скор за депресия по CGI-BP-S		N = 170	N = 173
	Средна стойност на изходното ниво (SD)	4,5	4,6
	Средно изменение на LS (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Разлика в лечението спрямо плацебо		
	Изчисление (SE; 95% ДИ)	--	-0,44 (0,112; от -0,66 до -0,22)
		p-стойност	--

N е броят на участниците.

(а) p-стойностите на луразидон спрямо плацебо са коригирани за множество сравнения.

(б) Дозите луразидон 18,5; 37; 55,5 и 74 mg са еквивалентни на луразидон хидрохлорид с количество съответно 20, 40, 60 и 80 mg.

## 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 съответно приблизително 2-3 пъти и 1,5-2 пъти при прилагане с храна, в сравнение с нивата, наблюдавани при прием на гладно.

### Разпределение

След приложението на 37 mg луразидон 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 норборненов 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 отговарят съответно на приблизително 11,4, 4,1, 0,4, 24 и 11% 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 серотониновите 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 не показва директно 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-gp и BCRP. Луразидон не подлежи на транспорт чрез активно захващане на OATP1B1 или OATP1B3.

Луразидон е инхибитор на P-gp, BCRP и OCT1 *in vitro* (вж. точка 4.5). Не се очаква луразидон да има клинично значим инхибиторен потенциал върху транспортерите P-gp, 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 20-40 часа. След перорално приложение на радиоизотопно маркирана 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 дозопропорционална в рамките на диапазон на обща дневна доза от 18,5 mg до 148 mg. Концентрации на луразидон в стационарно състояние 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 участници без шизофрения на възраст  $\geq 65$  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 участници без шизофрения 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 участници без шизофрения 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 популяционен 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 европейската 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 оценена при 47 деца на възраст 6-12 години и 234 юноши на възраст 13-17 години. Луразидон е прилаган като луразидонов хидрохлорид при дневни дози от 20, 40, 80, 120 mg (6-17 години) или 160 mg (10-17 години) за до 42 дни. Не е имало ясна корелация между получената серумна 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 за 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 третиране 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 установяване на дозовия 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).

В проучване на дефинитивната токсичност при ювенилни плъхове не се забелязва повишена чувствителност на ювенилните животни към свързани с луразидон ефекти върху телесното тегло, консумацията на храна и клиничните наблюдения, но са наблюдавани ефекти, подобни на тези при възрастни плъхове (забавяне на растежа и развитието и хиперпролактинемия). Съобщава се и за хиперактивност, която се наблюдава при  $\geq 3$  mg/kg/ден от други антагонисти

на D2-рецепторите по време на периода след лечението. При потомството на ювенилни плъхове, лекувани преди това с  $\geq 30$  mg/kg/ден, се наблюдават малко по-ниско тегло при раждане и телесно тегло/повишаване на телесното тегло през постнаталния период. При NOAEL 3 mg/kg/ден експозициите на луразидон и повечето метаболити са по-ниски от достигнатите при препоръчителната клинична доза при юноши на възраст на и над 13 години. 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 блокиращо действие, и се считат за специфични за гризачите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Latuda 18,5 mg филмирани таблетки

##### Ядро

Манитол (E 421)

Нишесте, прежелатинизирано

Кроскармелоза натрий (E468)

Хипромелоза 2910 (E 464)

Магнезиев стеарат (E 470b)

##### Таблетна обвивка

Хипромелоза 2910 (E 464)

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол 8000

Карнаубски восък (E 903)

#### Latuda 37 mg филмирани таблетки

##### Ядро

Манитол (E 421)

Нишесте, прежелатинизирано

Кроскармелоза натрий (E468)

Хипромелоза 2910 (E 464)

Магнезиев стеарат (E 470b)

##### Таблетна обвивка

Хипромелоза 2910 (E 464)

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол 8000

Карнаубски восък (E 903)

#### Latuda 74 mg филмирани таблетки

##### Ядро

Манитол (E 421)

Нишесте, прежелатинизирано

Кроскармелоза натрий (E468)

Хипромелоза 2910 (E 464)

Магнезиев стеарат (E 470b)

##### Таблетна обвивка

Хипромелоза 2910 (E 464)

Титанов диоксид (E 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 блистери с единични дози 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**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Latuda 18,5 mg филмирани таблетки  
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg филмирани таблетки  
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg филмирани таблетки  
EU/1/14/913/015-021

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

Дата на първо разрешаване: 21 март 2014 г.

Дата на последно подновяване: 14 ноември 2018 г.

## **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(И), ОТГОВОРЕН(НИ) 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**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **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**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

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

Притежателят на разрешението за употреба (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 във всички следващи одобрени 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).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. 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 ПРИЛОЖЕНИЕ 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**

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

Latuda 18.5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**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**

Angelini Pharma 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 ПРИЛОЖЕНИЕ 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**

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

Latuda 37 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**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**

Angelini Pharma 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 ПРИЛОЖЕНИЕ 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**

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

Latuda 74 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**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**

Angelini Pharma 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)

**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 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 възраст 18 и повече години) и юноши на възраст 13 – 17 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 приемайте 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 инфекция, като например антибиотикът кларитромицин или телитромицин
  - лекарства за ХИВ инфекции, като например кобицистат, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир

- лекарства за хроничен хепатит като боцепревир и телапревир
- лекарство за депресия, нефазодон
- лекарство за туберкулоза, рифампицин
- лекарства за гърчове като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин
- билкови лекарства за депресия, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

### **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 Latuda или по време на лечение, особено ако:

- имате самоубийствени мисли или поведение
- 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 анамнеза 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 свързвани с образуване на кръвни съсиреци
- имате уголемяване на гърдите (гинекомастия) (само при мъже), отделяне на мляко от зърната (галакторея), липса на менструация (аменорея) или еректилна дисфункция
- 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.
- опиоидна зависимост (лекувана с бупренорфин), силна болка (лекувана с опиоиди) или депресия или други състояния, лекувани с антидепресанти. Употребата на тези лекарства заедно с Latuda може да доведе до серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние (вижте „Други лекарства и Latuda“).

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**

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 13 години.

### **Други лекарства и Latuda**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате 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 понижават 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 ерго алкалоидите (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)
- лекарства, съдържащи бупренорфин (използван за лечение на опиоидна зависимост), опиоиди (използвани за лечение на силна болка) или антидепресанти като моклобемид, транилципромин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин, доксерпин или тримипрамин. Тези лекарства могат да взаимодействат с Latuda и може да изпитате симптоми като неволеви ритмични съкращения на мускулите, включително мускулите, контролиращи движението на окото, възбуда, халюцинации, кома, прекомерно изпотяване, треперене, преувеличени рефлексии, повишено напрежение в мускулите, телесна температура над 38° С. Свържете се с Вашия лекар, ако изпитате такива симптоми.

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 ХИВ инфекция)
- апропитант (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 или фармацевт 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 си, 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, не управлявайте велосипед и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се убедите, че това лекарство не Ви влияе отрицателно.

### **Latuda съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **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.

Дозата Ви 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.

### **Възрастни (на 18 и повече години)**

Препоръчителната 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.

### **Юноши на възраст 13 – 17 години**

Препоръчителната начална доза е 37 mg луразидон веднъж дневно.

Дозата може да бъде увеличавана или намалявана от Вашия лекар в рамките на дозов диапазон от 37 до 74 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 74 mg.

### **Как да приемате Latuda**

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 от това лекарство повече, отколкото е необходимо, 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 (свръхчувствителност). Тези реакции се наблюдават често (могат да засегнат до 1 на 10 души)
- сериозен обрив с мехури, засягащ кожата, устата, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън). Тази реакция се наблюдава с неизвестна честота
- 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.

### При възрастни 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 неподвижно
- гадене (желание за повръщане)
- инсомния.

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

- Паркинсонизъм: това е медицински термин, който описва много симптоми, които включват повишение на секрецията на слюнка или водниста уста, изтичане на слюнка, усещане за "прескачане" при сгъване на крайниците, бавни, намалени или нарушени 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
- ускорена сърдечна честота
- повишено кръвно налягане
- замаяност
- мускулни спазми и скованост
- повръщане (неразположение)
- диария
- болка в гърба
- обрив и сърбеж
- лошо храносмилане

- сухота в устата или прекомерно слюноотделяне
- болка в корема
- сомнолентност, умора, възбуда и тревожност
- наддаване на тегло
- повишаване на креатин фосфокиназата (ензим в мускулите) при кръвни изследвания
- повишаване на креатинин (показател за бъбречната функция) при кръвните изследвания
- намален апетит.

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

- неясен говор
- кошмарни сънища
- затруднено преглъщане
- раздразнение на стомашната лигавица
- внезапно усещане за тревожност
- гърч (припадъци)
- болка в гръдния кош
- болки в мускулите
- временна загуба на съзнание
- усещане за въртене
- нарушени нервни импулси в сърцето
- забавена сърдечна честота
- болки в ставите
- проблеми при ходене
- скована стойка
- повишен пролактин в кръвта, повишена глюкоза в кръвта (кръвна захар), повишение на някои чернодробни ензими при кръвни изследвания
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което може да причини припадък
- простуда
- горещи вълни
- замъглено зрение
- 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)
- липса на енергия (летаргия)
- газове (флатуленция)
- болка във врата
- проблеми с ерекцията
- болезнени или липса на менструални периоди
- намалени нива на червени кръвни клетки (които пренасят кислород в тялото).

**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)
- оток под повърхността на кожата (ангиоедем)
- целенасочено самонараняване
- мозъчно-съдов инцидент
- бъбречна недостатъчност
- намалени нива на бели кръвни клетки (които се борят с инфекциите)

- болка в гърдите, секреция на мляко от гърдите
- внезапна смърт.

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

- намалени нива на подгрупа бели кръвни клетки (неутрофили)
- нарушение на съня
- при новородените бебета може да има: тревожност, повишение или намаление на мускулния тонус, тремор, сънливост, проблеми с дишането или храненето
- необичайно уголемяване на гърдите.

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.

При юноши могат да се появят следните нежелани реакции:

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

- усещане за безпокойство и невъзможност да се седи неподвижно
- главоболие
- сънливост
- гадене (желание за повръщане).

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

- намален или увеличен апетит
- необичайни сънища
- нарушение на съня, напрегнатост, ажитация, тревожност и раздразнителност
- физическа слабост, умора
- депресия
- психотично нарушение: това е медицински термин, който включва много психични заболявания, причиняващи необичайно мислене и усещания; хората, които имат психоза, изгубват връзка с реалността
- симптоми на шизофрения
- нарушено внимание
- усещане за въртене
- абнормни неволеви движения (дискинезия)
- абнормен мускулен тонус, включително тортиколис и неволево отклонение на очите нагоре
- Паркинсонизъм: това е медицински термин, който включва повишение на секрецията на слюнка, изтичане на слюнка, усещане за „прескачане“ при сгъване 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)
- ускорена сърдечна честота
- нарушено изпражнение на червата (запек)
- сухота в устата или прекомерно слюноотделяне
- повръщане (неразположение)
- изпотяване
- скованост на мускулите
- проблеми с ерекцията
- повишаване на креатин фосфокиназата (ензим в мускулите) при кръвни изследвания
- повишаване на пролактина (хормон) при кръвни изследвания
- наддаване или загуба на тегло.

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

- свръхчувствителност
- простуда, инфекция на гърлото и носа
- намалена активност на щитовидната жлеза, възпаление на щитовидната жлеза
- агресивно поведение, импулсивно поведение
- апатия
- състояние на обърканост
- потиснато настроение
- разделяне на нормалните психични процеси (дисоциация)
- халюцинация (слухова или зрителна)
- мисли за убийство
- трудно заспиване
- повишено или намалено сексуално желание
- липса на енергия
- промени в психичното състояние
- натрапливи мисли
- усещане за остра и деактивираща тревожност (паническа атака)
- извършване на безцелни неволеви движения (психомоторна хиперактивност)
- хиперактивност на мускулите на тялото (хиперкинезия), неспособност да се почива (безпокойство)
- неконтролируемо желание за движение на краката (синдром на неспокойните крака), неконтролируеми движения на устата, езика и крайниците (тардивна дискинезия)
- нарушение на съня
- настойчиви мисли за самоубийство
- необичайно мислене
- нестабилност (усещане за въртене)
- промяна на вкуса
- нарушение на паметта
- абнормно кожно усещане (парестезия)
- усещане като от притискане на стегната лента около главата (тензионно главоболие), мигрена
- затруднено фокусиране на очите, замъглено зрение
- повишена чувствителност на слуха
- сърцебиене, промени в сърдечния ритъм
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което може да причини припадък
- повишено кръвно налягане
- болка или нарушение в корема
- липса на слюноотделяне или недостатъчно количество слюнка
- диария
- лошо храносмилане
- сухота на устните
- зъбобол
- частично или пълно отсъствие на коса, необичаен растеж на косата
- обрив, уртикария
- мускулни спазми и скованост, мускулни болки
- болки в ставите, болка в ръцете и краката, болка в челюстите
- наличие на билирубин в урината, наличие на протеин в урината, маркер на бъбречната функция
- болка или затруднение при уриниране, често уриниране, бъбречно нарушение
- сексуална дисфункция
- затруднена еякулация
- необичайно уголемяване на гърдите, болка в гърдите, секреция на мляко от гърдите
- липсваща или нередовна менструация
- издаване на неконтролирани звуци и извършване на неконтролирани движения (нарушение на Турет)

- втрисане
- проблеми при ходене
- прилошаване
- болка в гръдния кош
- висока температура
- умишлено предозиране
- ефекти върху функцията на щитовидната жлеза при кръвни изследвания
- повишен холестерол в кръвта, повишени триглицериди в кръвта, понижен липопротеин с висока плътност, понижен липопротеин с ниска плътност при кръвни изследвания
- повишена глюкоза в кръвта (кръвна захар), повишен инсулин в кръвта, повишаване на някои чернодробни ензими (маркер на чернодробната функция) при кръвни изследвания
- повишен или понижен тестостерон в кръвта, повишен тироид-стимулиращ хормон в кръвта при кръвни изследвания
- промени в електрокардиограмата
- понижен хемоглобин, намалени нива на белите кръвни клетки (които се борят с инфекциите) при кръвни изследвания.

### **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 2910, 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 бледозелени 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 блистери с единични дози от алуминии/алуминии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome – Италия

### Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

<p><b>België/ Belgique/ Belgien</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a></p>	<p><b>Lithuania/ Lietuva</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a></p>
<p><b>Bulgaria/ България</b> Анджелини Фарма България ЕООД <a href="mailto:office@angelini.bg">office@angelini.bg</a></p>	<p><b>Luxembourg/ Luxemburg</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a></p>
<p><b>Czech Republic/ Česká republika</b> Angelini Pharma Česká republika s.r.o. <a href="mailto:info@angelini.cz">info@angelini.cz</a></p>	<p><b>Hungary/ Magyarország</b> Angelini Pharma Magyarország Kft <a href="mailto:office@angelini.hu">office@angelini.hu</a></p>
<p><b>Denmark/ Danmark</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a></p>	<p><b>Malta</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a></p>
<p><b>Germany/ Deutschland</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a></p>	<p><b>Netherlands/ Nederland</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a></p>

<b>Estonia/ Eesti</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>	<b>Norway/ Norge</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>
<b>Greece/ Ελλάδα</b> Angelini Pharma Hellas ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ <a href="mailto:info@angelinipharma.gr">info@angelinipharma.gr</a>	<b>Austria/ Österreich</b> Angelini Pharma Österreich GmbH <a href="mailto:office@angelini.at">office@angelini.at</a>
<b>Spain/ España</b> ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 05	<b>Poland/ Polska</b> Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. <a href="mailto:angelini@angelini.pl">angelini@angelini.pl</a>
<b>France</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>	<b>Portugal</b> Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda farmacovigilancia@angelini.pt
<b>Croatia/ Hrvatska</b> Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	<b>Romania/ România</b> Angelini Pharmaceuticals România SRL <a href="mailto:office@angelini.ro">office@angelini.ro</a>
<b>Ireland</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>	<b>Slovenia/ Slovenija</b> Bonifar d.o.o. Tel: + 386 1 235 0490
<b>Iceland/ Ísland</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>	<b>Slovak republic/ Slovenská republika</b> Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. <a href="mailto:office@angelini.sk">office@angelini.sk</a>
<b>Italy/ Italia</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: +39 071 809 809	<b>Suomi/ Finland</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>
<b>Cyprus/ Κύπρος</b> Angelini Pharma Hellas ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ <a href="mailto:info@angelinipharma.gr">info@angelinipharma.gr</a>	<b>Sweden/ Sverige</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>
<b>Latvia/ Latvija</b> CNX Therapeutics Netherlands B.V. <a href="mailto:medinfo@cnx-therapeutics.com">medinfo@cnx-therapeutics.com</a>	

#### Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.