

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 18,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική ισοδύναμη με 18,6 mg λουρασιδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στρογγυλά δισκία των 6 mm, με χαραγμένη την ένδειξη "LA"

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Latuda ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 37 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως. Δεν απαιτείται τιτλοποίηση της αρχικής δόσης. Είναι αποτελεσματικό σε εύρος δόσης από 37 έως 148 mg μία φορά ημερησίως. Η αύξηση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κρίση του ιατρού και στην παρατηρούμενη κλινική ανταπόκριση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 148 mg.

Ασθενείς σε δόσεις υψηλότερες των 111 mg μία φορά ημερησίως, οι οποίοι διακόπτουν τη θεραπεία τους για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών, πρέπει να ξανατίθενται στη θεραπεία με δόση 111 mg μία φορά ημερησίως και να τιτλοποιούνται προς τα επάνω στην βέλτιστη δόση τους. Για όλες τις άλλες δόσεις, οι ασθενείς μπορούν να ξανατίθενται στη θεραπεία από την προηγούμενη δόση τους χωρίς να υπάρχει ανάγκη για τιτλοποίηση προς τα επάνω.

Προσαρμογή δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων

Συνιστάται δόση έναρξης 18,5 mg και η μέγιστη δόση της λουρασιδόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Η προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης μπορεί να είναι αναγκαία, σε συνδυασμό με ήπιους και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Για ισχυρούς αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 βλ. παράγραφο 4.3.

Αλλαγή μεταξύ αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων

Λόγω των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών μεταξύ των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων, είναι αναγκαία η επίβλεψη από κλινικό επιστήμονα όταν η μετάβαση σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά απαραίτητη.

Ηλικιωμένα άτομα

Οι συστάσεις δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 80$ ml/min) είναι ίδιες με εκείνες που ισχύουν για ενήλικες με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας τους (βλ. «Νεφρική δυσλειτουργία» παρακάτω).

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα με ηλικιωμένα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλότερες δόσεις λουρασιδόνης. Δεν υπάρχουν στοιχεία με ηλικιωμένα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 148 mg λουρασιδόνης. Προσοχή απαιτείται όταν υποβάλλονται σε θεραπεία ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών με υψηλότερες δόσεις λουρασιδόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια (Κάθαρση Κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 και < 50 ml/min), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl >15 και < 30 ml/min) και ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) (CrCl < 15 ml/min), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 18,5 mg και η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg μία φορά ημερησίως. Η λουρασιδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ESRD, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους. Εάν χρησιμοποιείται σε ESRD, συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Προσαρμογή της δόσης συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (Βαθμού Β κατά Child-Pugh) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμού C κατά Child-Pugh). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 18,5 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 37 mg μία φορά ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Latuda, προορίζονται για από του στόματος χρήση, λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως, μαζί με γεύμα.

Εάν ληφθούν χωρίς τροφή, προβλέπεται ότι η έκθεση στη λουρασιδόνη θα είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με ό,τι όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δισκία Latuda πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, ώστε να καλύπτεται η πικρή γεύση τους. Τα δισκία Latuda πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε μέρα για να διευκολύνεται η συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. μπόσεπρεβίρης, κλαριθρομυκίνης, κομπισιστάτης, ινδιναβίρης, ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, νεφαζοδόνης, νελφίναβίρης, ποσακοναζόλης, ριτοναβίρης, σακουίναβίρης, τελαπρεβίρης, τελιθρομυκίνης, βορικοναζόλης) και ισχυρών επαγωγών του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης, βοτάνου του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*)) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την αντιψυχωσική θεραπεία, μπορεί να χρειαστούν μερικές ημέρες έως μερικές εβδομάδες μέχρι να βελτιωθεί η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Αυτοκτονικότητα

Η εκδήλωση αυτοκτονικής συμπεριφοράς είναι εγγενής στις ψυχωσικές παθήσεις και σε μερικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί νωρίς μετά την έναρξη ή την αλλαγή της αντιψυχωσικής θεραπείας. Η στενή επίβλεψη ασθενών υψηλού κινδύνου πρέπει να συνοδεύει την αντιψυχωσική θεραπεία.

Νόσος του Parkinson

Εάν συνταγογραφηθούν σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επιδεινώσουν τα υποκείμενα συμπτώματα παρκινσονισμού. Οι ιατροί πρέπει επομένως να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των οφελών, όταν συνταγογραφούν τη λουρασιδόνη σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν ακαμψία, τρόμο, ανέκφραστο πρόσωπο που μοιάζει με μάσκα, δυστονία, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σκυφτή στάση και μη φυσιολογικό βάδισμα. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ενήλικους ασθενείς με σχιζοφρένεια, υπήρξε αύξηση της εμφάνισης των ΕΠΣ ύστερα από θεραπεία με λουρασιδόνη συγκριτικά με ό,τι με το εικονικό φάρμακο.

Βραδυκινησία

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας ή/και του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης της λουρασιδόνης.

Καρδιαγγειακές διαταραχές/Παράταση διαστήματος QT

Απαιτείται προσοχή όταν η λουρασιδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, υποκαλιαιμία και κατά τη συγχρόνηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Επιληπτικοί σπασμοί

Η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή άλλων καταστάσεων που δυνητικά μειώνουν την ουδό επιληπτικών σπασμών.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NKΣ)

Το Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης και αυξημένα επίπεδα της κρεατινικής φωσφοκινάσης στον ορό, έχει αναφερθεί ότι εκδηλώνεται με τη λουρασιδόνη. Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύολυση) και οξεία νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτήν την περίπτωση, η λουρασιδόνη πρέπει να διακόπτεται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Η λουρασιδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Γενική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση με 17 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα ατυπικά αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένων της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο

Περίπου 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχει παρατηρηθεί σε τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές με μερικά ατυπικά αντιψυχωσικά στον πληθυσμό ασθενών με άνοια, συμπεριλαμβανομένων της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, που έχουν αυξημένους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιψυχωσικά εμφανίζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πρέπει να ανιχνεύονται πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη και πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Υπερπρολακτιναιμία

Η λουρασιδόνη αυξάνει τα επίπεδα προλακτίνης εξαιτίας του ανταγωνισμού προς τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2. Θα πρέπει να δοθούν συμβουλές στους ασθενείς για ενδείξεις και συμπτώματα αυξημένης προλακτίνης, όπως η γυναικομαστία, η γαλακτόρροια, η αμηνόρροια και η στητική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να δοθεί συμβουλή στον ασθενή να αναζητήσει ιατρική φροντίδα εάν βιώσει κάποιες ενδείξεις και συμπτώματα.

Αύξηση βάρους

Αύξηση του σωματικού βάρους έχει παρατηρηθεί με τη χρήση ατυπικών αντιψυχωσικών. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση του βάρους.

Υπεργλυκαιμία

Σπάνιες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, π.χ. αύξηση της γλυκόζης αίματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με λουρασιδόνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

Ορθοστατική υπόταση/συγκοπή

Η λουρασιδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ενδεχομένως εξαιτίας του ανταγωνισμού προς τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς. Το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ορθοστατικών ζωτικών σημείων πρέπει να ξεετάζεται σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς στην υπόταση.

Αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ

Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Λαμβάνοντας υπόψη τις πρωτεύουσες επιδράσεις της λουρασιδόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με οινόπνευμα.

Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται η λουρασιδόνη με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντισταμινικά, μερικά άλλα αντιψυχωσικά και μερικά ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση της λουρασιδόνης με χυμό γκρέιπφρουτ δεν έχει αξιολογηθεί. Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της λουρασιδόνης στον ορό. Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη.

Πιθανότητα επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λουρασιδόνη

Και η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 συμβάλλουν στη φαρμακοδυναμική δράση στους ντοπαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς υποδοχείς. Η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4.

Αναστολείς του CYP3A4

Η λουρασιδόνη αντενδείκνυται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μποσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοκοναζόλη) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλη είχε ως αποτέλεσμα 9 και 6 φορές αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη και στον δραστικό της μεταβολίτη ID-14283 αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης και ποζακοναζόλης (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) οδήγησε σε κατά προσέγγιση 4-5 φορές αύξηση σε έκθεση στη λουρασιδόνη. Παρατηρήθηκε επίμονη επίδραση της ποζακοναζόλης σε έκθεση στη λουρασιδόνη μέχρι 2-3 εβδομάδες μετά τη διακοπή της συγχορήγησης με ποζακοναζόλη.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν μέτρια το CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λουρασιδόνη. Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 εκτιμάται ότι έχουν ως αποτέλεσμα 2-5 φορές αύξηση της έκθεσης στα υποστρώματα του CYP3A4.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με διλτιαζέμη (σε φαρμακοτεχνική μορφή βραδείας αποδέσμευσης), έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα 2,2 και 2,4 φορές αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη και στον ID-14283 αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Η χρήση φαρμακοτεχνικής μορφής άμεσης αποδέσμευσης της διλτιαζέμης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η λουρασιδόνη αντενδείκνυται με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, βότανο του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*)) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα 6 φορές μείωση της έκθεσης στη λουρασιδόνη.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με ήπιους (π.χ. αρμοδαφινίλη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, πρεδνιζόνη, ρουφινamidη) ή μέτριους (π.χ. μοσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη) επαγωγείς του CYP3A4 αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στη λουρασιδόνη κάτω από 2 φορές κατά τη συγχορήγηση και για έως και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή των ήπιων ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4.

Όταν η λουρασιδόνη συγχορηγείται με μέτριους ή ήπιους επαγωγείς του CYP3A4, η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης χρειάζεται να παρακολουθείται προσεκτικά και προσαρμογή της δόσης μπορεί να χρειασθεί.

Μεταφορές

Η λουρασιδόνη είναι υπόστρωμα της P-gp και BCRP *in vitro* και η *in vivo* σημασία αυτού είναι ασαφής. Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με αναστολείς P-gp και BCRP μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λουρασιδόνη.

Πιθανότητα επίδρασης της λουρασιδόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με μιδαζολάμη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στη μιδαζολάμη λιγότερο από 1,5 φορά. Συνιστάται παρακολούθηση όταν η λουρασιδόνη συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP3A4, που είναι γνωστό ότι έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή ερυσιβώδους ολύρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]).

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με διγοξίνη (ένα υπόστρωμα της P-gp) δεν αύξησε την έκθεση στη διγοξίνη και αύξησε μόνο ελαφρά τη C_{max} (κατά 1,3 φορές) και επομένως, θεωρείται ότι η λουρασιδόνη μπορεί να συγχορηγείται με διγοξίνη. Η λουρασιδόνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων P-gp και η κλινική σημασία της εντερικής αναστολής του P-gp δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ταυτόχρονη χορήγηση του υποστρώματος της P-gp dabigatran etexilate μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις dabigatran στο πλάσμα.

Η λουρασιδόνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων BCRP και η κλινική σημασία της εντερικής αναστολής του BCRP δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ταυτόχρονη χορήγηση των υποστρωμάτων BCRP μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις των συγκεντρώσεων αυτών των υποστρωμάτων στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με λίθιο έδειξε ότι το λίθιο είχε κλινικά αμελητέες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης, επομένως δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης, όταν αυτή συγχορηγείται με λίθιο. Η λουρασιδόνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις λιθίου.

Μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που ερευνά την επίδραση της συγχορήγησης λουρασιδόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντισυλληπτικών από το στόμα, συμπεριλαμβανομένης της νοργεστιμάτης και της αιθινυλικής οιστραδιόλης, έδειξε ότι η λουρασιδόνη δεν είχε κλινικά ή στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική του αντισυλληπτικού ή στα επίπεδα της σφαιρίνης για τη δέσμευση των οιστρογόνων ορμονών (SHBG). Επομένως, η λουρασιδόνη μπορεί να συγχορηγείται με αντισυλληπτικά από το στόμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση λουρασιδόνης στις έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/βρέφους, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η λουρασιδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως αναγκαίο.

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (όπως η λουρασιδόνη) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που περιλαμβάνουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα ή/και συμπτώματα στέρησης που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για ανησυχία, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχές της πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Η λουρασιδόνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα των αρουραίων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η λουρασιδόνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το ενδεχόμενο του θηλασμού σε γυναίκες που λαμβάνουν λουρασιδόνη πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το πιθανό όφελος της θεραπείας δικαιολογεί την έκθεση του παιδιού σε πιθανό κίνδυνο.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έναν αριθμό επιδράσεων στη γονιμότητα, κυρίως σε σχέση με την αύξηση της προλακτίνης, οι οποίες δεν θεωρούνται σχετικές με την ανθρώπινη αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λουρασιδόνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να προσέχουν όταν χειρίζονται επικίνδυνες μηχανές, όπως μηχανοκίνητα οχήματα, έως ότου βεβαιωθούν ότι η λουρασιδόνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της λουρασιδόνης έχει αξιολογηθεί σε δόσεις μεταξύ 18,5 -148 mg σε κλινικές μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια που υποβάλλονταν σε θεραπεία μέχρι 52 εβδομάδες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ($\geq 10\%$) ήταν η ακαθυσία και η υπνηλία, που σχετίζονταν με δόση έως 111 mg ημερησίως.

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με βάση τα συγκεντρωθέντα δεδομένα αναγράφονται κατά κατηγορία, οργανικό σύστημα και με τον προτιμώμενο όρο και παρατίθενται παρακάτω. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές παρατίθεται ανά κατηγορία συχνότητας. Εφαρμόζονται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ρινοφαρυγγίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία**** Ουδετεροπενία*** * Αναιμία****
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σωματικό βάρος αυξημένο	Όρεξη μειωμένη Γλυκόζη αίματος αυξημένη Υπονατριάμια		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία Διέγερση Άγχος Ανησυχία	Εφιάλτης Κατατονία		Αυτοκτονική συμπεριφορά**** Προσβολή πανικού**** Διαταραχή ύπνου****
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακαθησία Υπνηλία*	Παρκινσονισμός** Ζάλη Δυστονία*** Δυσκινησία	Λήθαργος Δυσαρθρία Όψιμη δυσκινησία	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NKΣ)	Σπασμός****
Οφθαλμικές διαταραχές			Όραση θαμπή		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου					Τλιγγός****
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία		Στηθάγχη**** Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού**** Βραδυκαρδία****
Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση Υπόταση Ορθοστατική υπόταση Εξάψεις Αρτηριακή πίεση αυξημένη		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία Έμετος Δυσπεψία Υπερέκκριση σιέλου Ξηροστομία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Δυσφορία του στομάχου	Μετεωρισμός		Διάρροια**** Δυσφαγία**** Γαστρίτιδα****
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη		

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός	Υπεριδρωσία	Αγγειοοίδημα	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετική ακαμψία Κρεατινική φωσφοκινάση αίματος αυξημένη	Δυσκαμψία αρθρώσεων Μυαλγία Πόνος στον αυχένα Πόνος στην πλάτη	Ραβδομύλωση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κρεατινίνη ορού αυξημένη	Δυσουρία		Νεφρική δυσλειτουργία*** *
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου					Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Προλακτίνη αίματος αυξημένη		Διόγκωση μαστού**** Μαστοδυνία**** Γαλακτόρροια*** * Στυτική δυσλειτουργία*** * Αμηνόρροια**** Δυσμηνόρροια*** *
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Διαταραχή στη βάδιση		Αιφνίδιος θάνατος που αποδόθηκε σε υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο που παρατηρήθηκε στη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης****

*Η υπνηλία περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: υπερβολικό ύπνο, υπερπνηλία, καταστολή και υπνηλία

**Ο παρκινσονισμός περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: βραδυκίνησια, σημείο οδοντωτού τροχού, ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, εξωπυραμιδική διαταραχή, υποκινησία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονισμό, ψυχοκινητική επιβράδυνση και τρόμο

***Η δυστονία περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: δυστονία, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, στοματογοναθική δυστονία, σπασμό της γλώσσας, ραϊβόκρανο και τρισμό.

****Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3. Ωστόσο, η επίπτωση εμφάνισης αυτών είναι πολύ χαμηλή για να εκτιμηθούν οι συχνότητες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί κλινικά σοβαρά περιστατικά δερματικών και άλλων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε συσχέτιση με τη θεραπεία με λουρασιδόνη, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αναφορών συνδρόμου Stevens-Johnson.

Περιστατικά ενδιαφέροντος κατά κατηγορία

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ): Στις βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ως σχετιζόμενες με ΕΠΣ, με εξαίρεση την ακαθισία και την ανησυχία, ήταν 13,5% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λουρασιδόνη έναντι 5,8% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό

φάρμακο. Η επίπτωση της ακαθής για υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λουρασιδόνη ήταν 12,9% έναντι 3,0% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.

Δυστονία: Συμπτώματα δυστονίας και παρατεταμένες μη φυσιολογικές συσπάσεις μυϊκών ομάδων μπορεί να εκδηλωθούν σε ευαίσθητα άτομα στη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών θεραπείας. Τα συμπτώματα δυστονίας περιλαμβάνουν: σπασμό των αυχενικών μυών, που μερικές φορές εξελίσσεται σε σύσφιξη του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση, δυσκολία στην αναπνοή ή/και προεκβολή της γλώσσας. Ενώ αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν σε χαμηλές δόσεις, εμφανίζονται συχνότερα και με μεγαλύτερη σοβαρότητα, υψηλότερη ισχύ και σε υψηλότερες δόσεις των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων πρώτης γενιάς. Αυξημένος κίνδυνος οξείας δυστονίας παρατηρείται στους άντρες και στις ομάδες μικρότερης ηλικίας.

Φλεβική θρομβοεμβολή: Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα – Συχνότητα μη γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Διαχείριση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη λουρασιδόνη, επομένως, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα και η στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει.

Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση πρέπει να ξεκινά αμέσως, περιλαμβάνοντας συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Εάν χορηγείται αντιαρρυθμική θεραπεία, η δισοπυραμίδη, η προκαϊναμίδη και η κινιδίνη αποτελούν θεωρητικό κίνδυνο για παράταση του διαστήματος QT, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με οξεία υπερδοσολογία της λουρασιδόνης. Ομοίως, οι ιδιότητες άλφα αποκλεισμού του βρετυλίου μπορεί να ενισχύουν τις αντίστοιχες ιδιότητες της λουρασιδόνης, προκαλώντας πρόβλημα υπότασης.

Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρευση πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλα μέτρα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αδρεναλίνη και ντοπαμίνη ή άλλα συμπαθομιμητικά με δράση βήτα αγωνιστή, καθώς η διέγερση βήτα υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση σε περίπτωση προκαλούμενου από τη λουρασιδόνη αποκλεισμού των άλφα υποδοχέων. Σε περίπτωση οξέων εξωπυραμδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγούνται αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γαστρικής πλύσης (ύστερα από διασωλήνωση εάν ο ασθενής είναι αναισθητός) και χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό.

Η πιθανότητα μείωσης του επιπέδου της συνείδησης, επιληπτικών σπασμών ή δυστονικής αντίδρασης της κεφαλής και του αυχένα ύστερα από υπερδοσολογία μπορεί να δημιουργήσει κίνδυνο αναρρόφησης με πρόκληση εμέτου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, αντιψυχωσικά. Κωδικός ATC: N05AE05

Μηχανισμός δράσης

Η λουρασιδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας αποκλεισμού των επιδράσεων της ντοπαμίνης και της μονοαμίνης. Η λουρασιδόνη συνδέεται ισχυρά σε ντοπαμινεργικούς D2- και σε σεροτονινεργικούς 5-HT_{2A} και 5-HT₇- υποδοχείς με υψηλή χημική συγγένεια 0,994, 0,47 και 0,495 nM, αντίστοιχα. Αποκλείει επίσης τους α_{2c}-αδρενεργικούς υποδοχείς και τους α_{2a}-αδρενεργικούς υποδοχείς με χημική συγγένεια 10,8 και 40,7 nM, αντίστοιχα. Η λουρασιδόνη παρουσιάζει επίσης μερικό ανταγωνισμό προς τον 5HT-1A υποδοχέα με χημική συγγένεια 6,38 nM. Η λουρασιδόνη δεν συνδέεται σε ισταμινεργικούς ή μουςκαρινικούς υποδοχείς.

Ο μηχανισμός δράσης του ελάχιστου δραστικού μεταβολίτη της λουρασιδόνης, ID-14283, είναι παρόμοιος με αυτόν της λουρασιδόνης.

Οι δόσεις λουρασιδόνης που κυμαίνονται από 9 έως 74 mg, χορηγούμενες σε υγιή υποκείμενα, παρήγαγαν δόσοεξαρτώμενη μείωση της δέσμευσης της 11C-ρακλοπρίδης, ενός υποκαταστάτη του υποδοχέα D₂/D₃, στον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα, γεγονός που ανιχνεύθηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις κύριες κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας, η λουρασιδόνη χορηγήθηκε σε δόσεις 37-148 mg λουρασιδόνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας καταδείχθηκε σε πέντε πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές, δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων σε υποκείμενα που πληρούσαν τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών, Τέταρτη Έκδοση (DSM-IV) για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις λουρασιδόνης, που ποικίλλαν στις πέντε δοκιμές, κυμάνθηκαν από 37 έως 148 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως. Στις δοκιμές βραχείας διάρκειας, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως η μέση μεταβολή από την αρχή της θεραπείας έως την Εβδομάδα 6 στην συνολική βαθμολογία της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS), ενός επικυρωμένου καταλόγου πολλαπλών στοιχείων που αποτελείται από πέντε παράγοντες για την αξιολόγηση θετικών συμπτωμάτων, αρνητικών συμπτωμάτων, αποδιοργανωτικών σκέψεων, μη ελεγχόμενης εχθρότητας/ενθουσιασμού και άγχους/κατάθλιψης. Η λουρασιδόνη έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μελέτες Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 2). Η λουρασιδόνη έδειξε σημαντική διαφοροποίηση από το εικονικό φάρμακο ήδη από την Ημέρα 4. Επιπροσθέτως, η λουρασιδόνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου ως προς το προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο στην κλίμακα Συνολικής Κλινικής Εικόνας – Σοβαρότητας (CGI-S). Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε επίσης σε μια δευτερογενή ανάλυση για την απόκριση στη θεραπεία (ορίστηκε ως μείωση $\geq 30\%$ στη συνολική βαθμολογία PANSS από την αρχή της θεραπείας).

Πίνακας 2

Μελέτες σχιζοφρένειας: Συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου για τη Σχιζοφρένεια (PANSS) –Μεταβολή από την αρχή της θεραπείας έως την Εβδομάδα 6- MMRM για τις Μελέτες D1050229, D1050231 και D1050233: Σύνολο ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία

Στατιστικά στοιχεία μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Δόση λουρασιδόνης (β)				Δραστικός μάρτυρας (α)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Μελέτη D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Μέση μεταβολή LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
τιμή p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Μελέτη D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Μέση μεταβολή LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
τιμή p	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Μελέτη D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Μέση μεταβολή LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
τιμή p	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(α) Ολανζαπίνη 15 mg στη μελέτη D1050231, κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (XR) 600 mg στη Μελέτη D1050233.

N είναι ο αριθμός ασθενών ανά μοντέλο εκτίμησης.

(β) Οι τιμές p για τη λουρασιδόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου προσαρμόστηκαν για πολλαπλές συγκρίσεις. Δεν έγινε προσαρμογή των τιμών p για την ολανζαπίνη και την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Στις βραχυχρόνιες μελέτες δεν παρατηρήθηκε σταθερή συσχέτιση δόσης-ανταπόκρισης.

Η μακροχρόνια συντήρηση της αποτελεσματικότητας της λουρασιδόνης (37 έως 148 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως) καταδείχθηκε σε δοκιμή μη κατωτερότητας διάρκειας 12 μηνών με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (200 έως 800 mg μία φορά ημερησίως). Η λουρασιδόνη δεν ήταν κατώτερη σε σχέση με την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ως προς το χρόνο έως την υποτροπή της σχιζοφρένειας. Η λουρασιδόνη έδειξε μικρή αύξηση από την αρχή της θεραπείας έως το Μήνα 12 στο βάρος σώματος και στον δείκτη μάζας σώματος (Μέση τιμή (SD): 0,73 (3,36) kg και 0,28 (1,17) kg/m², αντίστοιχα) συγκριτικά με την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (1,23 (4,56) kg και 0,45 (1,63) kg/m², αντίστοιχα). Γενικά, η λουρασιδόνη είχε αμελητέα επίδραση στο βάρος και σε άλλες μεταβολικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και γλυκόζης.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη ασφάλειας οι κλινικά σταθεροί ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία χρησιμοποιώντας 37-111 mg λουρασιδόνης ή 2 – 6 mg ρισπεριδόνης. Σε εκείνη τη μελέτη ο ρυθμός υποτροπής σε χρονικό διάστημα 12 μηνών ήταν 20% για τη λουρασιδόνη και 16% για τη ρισπεριδόνη. Αυτή η διαφορά πλησίασε, αλλά δεν έφτασε, να είναι στατιστικά σημαντική.

Σε μακροχρόνια δοκιμή που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης της δράσης, η λουρασιδόνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως προς τη διατήρηση του ελέγχου

των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Οι ασθενείς, αφού πρώτα είχαν υποβληθεί σε θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο και είχαν σταθεροποιηθεί για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με λουρασιδόνη, μετά τυχαιοποιήθηκαν με διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν την θεραπεία είτε με τη λουρασιδόνη είτε με το εικονικό φάρμακο, μέχρι που παρουσίασαν υποτροπή των συμπτωμάτων σχιζοφρένειας. Σε πρόιμη ανάλυση του χρόνου υποτροπής στον οποίο οι ασθενείς που αποσύρθηκαν χωρίς υποτροπή αποκλείστηκαν τη χρονική στιγμή της απόσυρσης, οι ασθενείς υπό θεραπεία με λουρασιδόνη παρουσίασαν σημαντικά μακρύτερο χρόνο για την υποτροπή σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με το εικονικό φάρμακο ($p=0,039$). Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την πιθανότητα υποτροπής την Εβδομάδα 28 ήταν 42,2% για τη λουρασιδόνη και 51,2% για το εικονικό φάρμακο. Η πιθανότητα για διακοπή οποιασδήποτε αιτιολογίας την Εβδομάδα 28 ήταν 58,2% για τη λουρασιδόνη και 69,9% για το εικονικό φάρμακο ($p=0,072$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λουρασιδόνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σχιζοφρένεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Διπολική κατάθλιψη

Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης μελετήθηκε σε μια διάρκειας 6 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) που πληρούσαν τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Διανοητικών Διαταραχών, Πέμπτη έκδοση (DSM-V) για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I, με ή χωρίς ταχύ κύκλο και χωρίς ψυχωτικά χαρακτηριστικά ($N=350$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη 18-74 mg λουρασιδόνης άπαξ ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως η μέση μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 6 στην Κλίμακα βαθμολογίας κατάθλιψης παιδιών, αναθεωρημένη (CDRS-R) Συνολική βαθμολογία. Το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η Κλινική συνολική εικόνα – Έκδοση διπολικής διαταραχής, βαρύτητα νόσου (CGI BP S) Βαθμολογία κατάθλιψης. Για αυτά τα τελικά σημεία καταδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ της λουρασιδόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για το σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε, με έναρξη την Εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν σε κάθε επίσκεψη της μελέτης έως το τέλος της μελέτης. Ωστόσο, τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας δεν επιτεύχθηκαν σε νεότερους ασθενείς (ηλικίας κάτω από 15 ετών). Η προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI) από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 6 LOCF στη συνολική βαθμολογία του CDRS-R για την ομάδα λουρασιδόνης ήταν -1,8 (-5,6, 2,0) για ασθενείς ηλικίας 10 έως 14 ετών και ήταν -8,6 (-12,4, -4,8) για ασθενείς ηλικίας 15 έως 17 ετών.

Το προφίλ ασφαλείας της λουρασιδόνης σε παιδιά που περιελήφθηκαν σε αυτήν τη βραχυπρόθεσμη μελέτη γενικά συνάδει με αυτό που παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία εντός της εγκεκριμένης ένδειξης σε ενήλικες, ωστόσο, επήλθαν διαφορές στη συχνότητα των πιο συχνά εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς, για τη ναυτία (πολύ συχνή), διάρροια (συχνή) και μειωμένη όρεξη (συχνή), σε σύγκριση με τους ενήλικες (συχνή, μη γνωστή και μη συχνή, αντίστοιχα).

Πίνακας 2.1 Παιδιατρική μελέτη διπολικής κατάθλιψης: Κλίμακα βαθμολογίας κατάθλιψης παιδιών, αναθεωρημένη (CDRS-R) Συνολική βαθμολογία και Κλινική συνολική εικόνα – Έκδοση διπολικής διαταραχής, βαρύτητα νόσου (CGI-BP-S) Βαθμολογία κατάθλιψης (Κατάθλιψη) – Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 6 – MMRM για τη μελέτη D1050326: Ομάδα με πρόθεση για θεραπεία

Παράμετροι	Στατιστική μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Δόση λουρασιδόνης 18,5-74 mg (α) (β)
Πρωτεύον τελικό σημείο: CDRS-R Συνολική βαθμολογία		N=170	N=173
	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εκτίμηση (SE, 95% CI)	--	-5,7 (1,39, -8,4 ως -3,0)
	τιμή p	--	<0,0001
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο: Βαθμολογία κατάθλιψης CGI-BP-S		N=170	N=173
	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)	4,5	4,6
	Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εκτίμηση (SE, 95% CI)	--	-0,44 (0,112, -0,66 ως -0,22)
	τιμή p	--	<0,0001

Το N είναι ο αριθμός ασθενών.

(α) Οι τιμές p για τη λουρασιδόνη έναντι εικονικού φαρμάκου προσαρμόστηκαν για πολλαπλές συγκρίσεις.

(β) Οι δόσεις λουρασιδόνης των 18,5, 37, 55,5, 74 mg είναι ισοδύναμες με 20, 40, 60 και 80 ποσότητες υδροχλωρικής λουρασιδόνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λουρασιδόνη φθάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό σε 1-3 ώρες περίπου.

Σε μελέτες για την επίδραση της τροφής, οι μέσες τιμές των C_{max} και AUC για τη λουρασιδόνη αυξήθηκαν περίπου κατά 2-3 φορές και 1,5-2 φορές αντίστοιχα, όταν αυτή χορηγήθηκε με τροφή συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Ύστερα από χορήγηση 37 mg λουρασιδόνης, ο μέσος κατά προσέγγιση εμφανής όγκος κατανομής ήταν 6000 L. Η λουρασιδόνη παρουσιάζει υψηλή δέσμευση (~99%) με πρωτεΐνες ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η λουρασιδόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Οι κύριες οδοί βιομετασχηματισμού είναι η οξειδωτική N-απαλκλίωση, η υδροξυλίωση του δακτυλίου νορβορνάνης και η S-οξειδωση.

Η λουρασιδόνη μεταβολίζεται σε δύο δραστικούς μεταβολίτες (ID-14283 και ID-14326) και δύο μη δραστικούς μεταβολίτες (ID-20219 και ID-20220). Η λουρασιδόνη και οι μεταβολίτες της, ID-14283, ID-14326, ID-20219 και ID-20220, αντιστοιχούν σε περίπου 11,4, 4,1, 0,4, 24 και 11% αντίστοιχα, της ραδιενέργειας στον ορό, αντίστοιχα.

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που ευθύνεται για τον μεταβολισμό του δραστικού μεταβολίτη

ID-14283. Και η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 συμβάλλουν στη φαρμακοδυναμική δράση στους ντοπαμινεργικούς και στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς.

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, η λουρασιδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των ενζύμων CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP2E1.

In vitro, η λουρασιδόνη απέδειξε όχι άμεση ή ασθενή αναστολή (άμεση ή χρονοεξαρτώμενη) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η λουρασιδόνη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1. Για τη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος, βλ. παράγραφο 4.5.

Η λουρασιδόνη είναι ένα υπόστρωμα *in vitro* για τους μεταφορείς απομάκρυνσης φαρμάκων, P-gp και BCRP. Η λουρασιδόνη δεν υπόκειται σε απορρόφηση με ενεργό μεταφορά από τα OATP1B1 ή OATP1B3.

Η λουρασιδόνη είναι αναστολέας των P-gp, BCRP και OCT1 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5). Η λουρασιδόνη δεν αναμένεται να έχει κλινικώς σημαντικό δυναμικό αναστολής των μεταφορέων, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ή BSEP με βάση *in vitro* στοιχεία.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση της λουρασιδόνης, ο χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν 20-40 ώρες. Ύστερα από χορήγηση ραδιοεπισημασμένης δόσης από το στόμα, περίπου το 67% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 19% στα ούρα. Τα ούρα αποτελούνταν κυρίως από έναν αριθμό μεταβολιτών με ελάχιστη νεφρική απέκκριση της μητρικής ένωσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης είναι ανάλογη της δόσης με μια συνολική ημερήσια δόση 18,5 mg έως 148 mg. Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν μέσα σε 7 ημέρες από την έναρξη της λουρασιδόνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών:

Ηλικιωμένα άτομα

Περιορισμένα δεδομένα έχουν συλλεχθεί σε υγιή υποκείμενα ηλικίας ≥ 65 ετών. Από τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί, επιτεύχθηκε παρόμοια έκθεση συγκριτικά με υποκείμενα ηλικίας < 65 ετών. Ωστόσο, αύξηση της έκθεσης σε ηλικιωμένα υποκείμενα μπορεί να αναμένεται για ασθενείς, εάν αυτοί έχουν νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης στον ορό αυξάνονται σε υγιή υποκείμενα με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού A, B και C κατά Child-Pugh με αύξηση της έκθεσης κατά 1,5-, 1,7- και 3 φορές, αντίστοιχα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης στον ορό αυξάνονται σε υγιή υποκείμενα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με αύξηση της έκθεσης κατά 1,5, 1,9 και 2,0 φορές, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ESRD ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) δεν έχουν ερευνηθεί.

Φύλο

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Φυλή

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Σημειώθηκε ότι οι Ασιάτες ασθενείς εμφάνισαν κατά 1,5 φορά αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη συγκριτικά με τους Καυκάσιους ασθενείς.

Κάπνισμα

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες που χρησιμοποιούσαν ένζυμα ανθρώπινου ήπατος, η λουρασιδόνη δεν είναι υπόστρωμα του CYP1A2. Επομένως, το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς διερευνήθηκε σε 49 παιδιά ηλικίας 6-12 ετών και σε 56 εφήβους ηλικίας 13-17 ετών. Η λουρασιδόνη χορηγήθηκε ως λουρασιδόνη υδροχλωρική σε ημερήσιες δόσεις των 20, 40, 80, 120 mg (6-7 ετών) ή 160 mg (10-17 ετών μόνο) για 7 ημέρες. Δεν υπήρχε σαφής συσχέτιση ανάμεσα στην αποκτηθείσα έκθεση στο πλάσμα και στην ηλικία ή στο σωματικό βάρος. Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών ήταν γενικά συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Τα σημαντικότερα ευρήματα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης για τη λουρασιδόνη ήταν κεντρικώς επαγόμενες ενδοκρινικές μεταβολές που οφείλονταν σε αυξήσεις της προλακτίνης ορού σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης του ορού σε μακροχρόνιες μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε θηλυκούς αρουραίους συσχετίστηκαν με επιδράσεις στα οστά, τα επινεφρίδια και τους αναπαραγωγικούς ιστούς. Σε μια μακροχρόνια μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους, τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης στον ορό συσχετίστηκαν με επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς αρσενικών και θηλυκών.

Σε αρουραίους, η λουρασιδόνη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγή αρσενικών και θηλυκών σε από του στόματος δόσεις 150 και 0,1 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής, αντίστοιχα, ή στην πρόωμη εμβρυονική ανάπτυξη σε μια από του στόματος δόση 15 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής.

Μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένο οιστρικό κύκλο και καθυστερημένη συνουσία με $\geq 1,5$ mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής, ενώ μειώθηκαν οι δείκτες συνουσίας και γονιμότητας και οι αριθμοί ωχρών σωματίων, εμφυτεύσεων και ζωντανών εμβρύων με τα 150 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν εξαιτίας της υπερπρολακτιναιμίας ύστερα από τη θεραπεία με λουρασιδόνη, επηρεάζοντας τον οιστρικό κύκλο και τη σεξουαλική συμπεριφορά καθώς και τη διατήρηση του ωχρού σωματίου των θηλυκών αρουραίων, οδηγώντας σε μείωση της εμφύτευσης και του αριθμού των ζωντανών εμβρύων. Αυτές οι σχετιζόμενες με την προλακτίνη επιδράσεις δεν θεωρούνται σχετικές με την ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Μία εφάπαξ δόση λουρασιδόνης υδροχλωρικής 10 mg/kg σε αρουραίους που κυοφορούσαν είχε ως αποτέλεσμα έκθεση του εμβρύου. Σε μια μελέτη εύρους δόσης σε αρουραίους που κυοφορούσαν, η δόση 150 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής προκάλεσε καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου χωρίς σημεία τερατογένεσης. Η λουρασιδόνη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε αρουραίους ή κουνέλια σε έκθεση παρόμοια με ή κάτω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους (148 mg λουρασιδόνης).

Η λουρασιδόνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα των αρουραίων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Η λουρασιδόνη δεν έδειξε γονοτοξικότητα σε μια ομάδα εξετάσεων. Όγκοι στους μαστικούς αδένες ή/και στην υπόφυση παρατηρήθηκαν σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντίκια και αρουραίους και οφείλονταν κατά πάσα πιθανότητα στα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο αίμα. Αυτά τα ευρήματα είναι συχνά σε τρωκτικά που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα με δράση αποκλεισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 και θεωρούνται ειδικά για τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Μαννιτόλη (E 421)
Άμυλο, προζελατινοποιημένο
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E 468)
Υπρομελλόζη 2910 (E 464)
Μαγνήσιο στεατικό (E 470b)

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη 2910 (E 464)
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
Κηρός καρναούβης (E 903)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι συσκευασίες περιέχουν δισκία 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ή 98 x 1 σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου με διάτρηση ανά μονάδα δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Viale Amelia 70, 00181
Rome - Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/913/001-007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 37 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική ισοδύναμη με 37,2 mg λουρασιδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο λεπτό με υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στρογγυλά δισκία των 8 mm, με χαραγμένη την ένδειξη "LB"

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Latuda ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 37 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως. Δεν απαιτείται τιτλοποίηση της αρχικής δόσης. Είναι αποτελεσματικό σε εύρος δόσης από 37 έως 148 mg μία φορά ημερησίως. Η αύξηση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κρίση του ιατρού και στην παρατηρούμενη κλινική ανταπόκριση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 148 mg.

Ασθενείς σε δόσεις υψηλότερες των 111 mg μία φορά ημερησίως, οι οποίοι διακόπτουν τη θεραπεία τους για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών, πρέπει να ξανατίθενται στη θεραπεία με δόση 111 mg μία φορά ημερησίως και να τιτλοποιούνται προς τα επάνω στην βέλτιστη δόση τους. Για όλες τις άλλες δόσεις, οι ασθενείς μπορούν να ξανατίθενται στη θεραπεία από την προηγούμενη δόση τους χωρίς να υπάρχει ανάγκη για τιτλοποίηση προς τα επάνω.

Προσαρμογή δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων

Συνιστάται δόση έναρξης 18,5 mg και η μέγιστη δόση της λουρασιδόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Η προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης μπορεί να είναι αναγκαία, σε συνδυασμό με ήπιους και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Για ισχυρούς αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 βλ. παράγραφο 4.3.

Αλλαγή μεταξύ αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων

Λόγω των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών μεταξύ των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων, είναι αναγκαία η επίβλεψη από κλινικό επιστήμονα όταν η μετάβαση σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά απαραίτητη.

Ηλικιωμένα άτομα

Οι συστάσεις δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 80$ ml/min) είναι ίδιες με εκείνες που ισχύουν για ενήλικες με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας τους (βλ. «Νεφρική δυσλειτουργία» παρακάτω).

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα με ηλικιωμένα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλότερες δόσεις λουρασιδόνης. Δεν υπάρχουν στοιχεία με ηλικιωμένα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 148 mg λουρασιδόνης. Προσοχή απαιτείται όταν υποβάλλονται σε θεραπεία ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών με υψηλότερες δόσεις λουρασιδόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια (Κάθαρση Κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 και < 50 ml/min), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl >15 και < 30 ml/min) και ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) (CrCl < 15 ml/min), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 18,5 mg και η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg μία φορά ημερησίως. Η λουρασιδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ESRD, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους. Εάν χρησιμοποιείται σε ESRD, συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Προσαρμογή της δόσης συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (Βαθμού Β κατά Child-Pugh) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμού C κατά Child-Pugh). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 18,5 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 37 mg μία φορά ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Latuda, προορίζονται για από του στόματος χρήση, λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως, μαζί με γεύμα.

Εάν ληφθούν χωρίς τροφή, προβλέπεται ότι η έκθεση στη λουρασιδόνη θα είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με ό,τι όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δισκία Latuda πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, ώστε να καλύπτεται η πικρή γεύση τους. Τα δισκία Latuda πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε μέρα για να διευκολύνεται η συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. μπόσεπρεβίρης, κλαριθρομυκίνης, κομπισιστάτης, ινδιναβίρης, ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, νεφαζοδόνης, νελφίναβίρης, ποσακοναζόλης, ριτοναβίρης, σακουίναβίρης, τελαπρεβίρης, τελιθρομυκίνης, βορικοναζόλης) και ισχυρών επαγωγών του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης, βοτάνου του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*)) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την αντιψυχωσική θεραπεία, μπορεί να χρειαστούν μερικές ημέρες έως μερικές εβδομάδες μέχρι να βελτιωθεί η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Αυτοκτονικότητα

Η εκδήλωση αυτοκτονικής συμπεριφοράς είναι εγγενής στις ψυχωσικές παθήσεις και σε μερικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί νωρίς μετά την έναρξη ή την αλλαγή της αντιψυχωσικής θεραπείας. Η στενή επίβλεψη ασθενών υψηλού κινδύνου πρέπει να συνοδεύει την αντιψυχωσική θεραπεία.

Νόσος του Parkinson

Εάν συνταγογραφηθούν σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επιδεινώσουν τα υποκείμενα συμπτώματα παρκινσονισμού. Οι ιατροί πρέπει επομένως να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των οφελών, όταν συνταγογραφούν τη λουρασιδόνη σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν ακαμψία, τρόμο, ανέκφραστο πρόσωπο που μοιάζει με μάσκα, δυστονία, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σκυφτή στάση και μη φυσιολογικό βάδισμα. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ενήλικους ασθενείς με σχιζοφρένεια, υπήρξε αύξηση της εμφάνισης των ΕΠΣ ύστερα από θεραπεία με λουρασιδόνη συγκριτικά με ό,τι με το εικονικό φάρμακο.

Βραδυκινησία

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας ή/και του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης της λουρασιδόνης.

Καρδιαγγειακές διαταραχές/Παράταση διαστήματος QT

Απαιτείται προσοχή όταν η λουρασιδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, υποκαλιαιμία και κατά τη συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Επιληπτικοί σπασμοί

Η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή άλλων καταστάσεων που δυνητικά μειώνουν την ουδό επιληπτικών σπασμών.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NKΣ)

Το Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης και αυξημένα επίπεδα της κρεατινικής φωσφοκινάσης στον ορό, έχει αναφερθεί ότι εκδηλώνεται με λουρασιδόνη. Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτήν την περίπτωση, η λουρασιδόνη πρέπει να διακόπτεται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Η λουρασιδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Γενική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση με 17 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα ατυπικά αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένων της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο

Περίπου 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές με μερικά ατυπικά αντιψυχωσικά στον πληθυσμό ασθενών με άνοια, συμπεριλαμβανομένων της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, που έχουν αυξημένους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιψυχωσικά εμφανίζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πρέπει να ανιχνεύονται πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη και πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Υπερπρολακτιναιμία

Η λουρασιδόνη αυξάνει τα επίπεδα προλακτίνης εξαιτίας του ανταγωνισμού προς τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2. Θα πρέπει να δοθούν συμβουλές στους ασθενείς για ενδείξεις και συμπτώματα αυξημένης προλακτίνης, όπως η γυναικομαστία, η γαλακτόρροια, η αμηνόρροια και η στητική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να δοθεί συμβουλή στον ασθενή να αναζητήσει ιατρική φροντίδα εάν βιώσει κάποιες ενδείξεις και συμπτώματα.

Αύξηση βάρους

Αύξηση του σωματικού βάρους έχει παρατηρηθεί με τη χρήση ατυπικών αντιψυχωσικών. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση του βάρους.

Υπεργλυκαιμία

Σπάνιες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, π.χ. αύξηση της γλυκόζης αίματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με λουρασιδόνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

Ορθοστατική υπόταση/συγκοπή

Η λουρασιδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ενδεχομένως εξαιτίας του ανταγωνισμού προς τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς. Το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ορθοστατικών ζωτικών σημείων πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς στην υπόταση.

Αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ

Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Λαμβάνοντας υπόψη τις πρωτεύουσες επιδράσεις της λουρασιδόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με οινόπνευμα.

Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται η λουρασιδόνη με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντισταμινικά, μερικά άλλα αντιψυχωσικά και μερικά ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση της λουρασιδόνης με χυμό γκρέιπφρουτ δεν έχει αξιολογηθεί. Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το CYP 3A4 και μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της λουρασιδόνης στον ορό. Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη.

Πιθανότητα επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λουρασιδόνη

Και η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 συμβάλλουν στη φαρμακοδυναμική δράση στους ντοπαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς υποδοχείς. Η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4.

Αναστολείς του CYP3A4

Η λουρασιδόνη αντενδείκνυται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μπόσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοκοναζόλη) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλη είχε ως αποτέλεσμα 9 και 6 φορές αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη και στον δραστικό της μεταβολίτη ID-14283 αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης και ποζακοναζόλης (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) οδήγησε σε κατά προσέγγιση 4-5 φορές αύξηση σε έκθεση στη λουρασιδόνη. Παρατηρήθηκε επίμονη επίδραση της ποζακοναζόλης σε έκθεση στη λουρασιδόνη μέχρι 2-3 εβδομάδες μετά τη διακοπή της συγχορήγησης με ποζακοναζόλη.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν μέτρια το CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λουρασιδόνη. Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 εκτιμάται ότι έχουν ως αποτέλεσμα 2-5 φορές αύξηση της έκθεσης στα υποστρώματα του CYP3A4.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με διλτιαζέμη (σε φαρμακοτεχνική μορφή βραδείας αποδέσμευσης), έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα 2,2 και 2,4 φορές αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη και στον ID-14283 αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Η χρήση φαρμακοτεχνικής μορφής άμεσης αποδέσμευσης της διλτιαζέμης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η λουρασιδόνη αντενδείκνυται με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαιντοϊνη, ριφαμπικίνη, βότανο του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*)) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα 6 φορές μείωση της έκθεσης στη λουρασιδόνη.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με ήπιους (π.χ. αρμοδαφινίλη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, πρεδνιζόνη, ρουφίναμίδη) ή μέτριους (π.χ. μπόσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη) επαγωγείς του CYP3A4 αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στη λουρασιδόνη κάτω από 2 φορές κατά τη συγχορήγηση και για έως και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή των ήπιων ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4.

Όταν η λουρασιδόνη συγχορηγείται με μέτριους ή ήπιους επαγωγείς του CYP3A4, η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης χρειάζεται να παρακολουθείται προσεκτικά και προσαρμογή της δόσης μπορεί να χρειασθεί.

Μεταφορείς

Η λουρασιδόνη είναι υπόστρωμα της P-gr και BCRP *in vitro* και η *in vivo* σημασία αυτού είναι ασαφής. Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με αναστολείς P-gr και BCRP μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λουρασιδόνη.

Πιθανότητα επίδρασης της λουρασιδόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με μιδαζολάμη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στη μιδαζολάμη λιγότερο από 1,5 φορά. Συνιστάται παρακολούθηση όταν η λουρασιδόνη συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP3A4, που είναι γνωστό ότι έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή ερυσιβώδους ολύρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]).

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με διγοξίνη (ένα υπόστρωμα της P-gr) δεν αύξησε την έκθεση στη διγοξίνη και αύξησε μόνο ελαφρά τη C_{max} (κατά 1,3 φορές) και επομένως, θεωρείται ότι η λουρασιδόνη μπορεί να συγχορηγείται με διγοξίνη. Η λουρασιδόνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων P-gr και η κλινική σημασία της εντερικής αναστολής του P-gr δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ταυτόχρονη χορήγηση του υποστρώματος της P-gr dabigatran etexilate μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις dabigatran στο πλάσμα.

Η λουρασιδόνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων BCRP και η κλινική σημασία της εντερικής αναστολής του BCRP δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ταυτόχρονη χορήγηση των υποστρωμάτων BCRP μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις των συγκεντρώσεων αυτών των υποστρωμάτων στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με λίθιο έδειξε ότι το λίθιο είχε κλινικά αμελητέες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης, επομένως δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης, όταν αυτή συγχορηγείται με λίθιο. Η λουρασιδόνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις λιθίου.

Μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που ερευνά την επίδραση της συγχορήγησης λουρασιδόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντισυλληπτικών από το στόμα, συμπεριλαμβανομένης της νοργεστιμάτης και της αιθινυλικής οιστραδιόλης, έδειξε ότι η λουρασιδόνη δεν είχε κλινικά ή στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική του αντισυλληπτικού ή στα επίπεδα της σφαιρίνης για τη δέσμευση των οιστρογόνων ορμονών (SHBG). Επομένως, η λουρασιδόνη μπορεί να συγχορηγείται με αντισυλληπτικά από το στόμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση λουρασιδόνης στις έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/βρέφους, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλέπε παράγραφο 5.3 παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η λουρασιδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως αναγκαίο.

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (όπως η λουρασιδόνη) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που περιλαμβάνουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα ή/και συμπτώματα στέρησης που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για ανησυχία, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχές της πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογνήτα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Η λουρασιδόνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα των αρουραίων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η λουρασιδόνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το ενδεχόμενο του θηλασμού σε γυναίκες που λαμβάνουν λουρασιδόνη πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το πιθανό όφελος της θεραπείας δικαιολογεί την έκθεση του παιδιού σε πιθανό κίνδυνο.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έναν αριθμό επιδράσεων στη γονιμότητα, κυρίως σε σχέση με την αύξηση της προλακτίνης, οι οποίες δεν θεωρούνται σχετικές με την ανθρώπινη αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λουρασιδόνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.. Οι ασθενείς πρέπει να προσέχουν όταν χειρίζονται επικίνδυνες μηχανές, όπως μηχανοκίνητα οχήματα, έως ότου βεβαιωθούν ότι η λουρασιδόνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της λουρασιδόνης έχει αξιολογηθεί σε δόσεις μεταξύ 18,5 -148 mg σε κλινικές μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια που υποβάλλονταν σε θεραπεία μέχρι 52 εβδομάδες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ($\geq 10\%$) ήταν η ακαθυσία και η υπνηλία, που σχετίζονταν με δόση έως 111 mg ημερησίως.

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με βάση τα συγκεντρωθέντα δεδομένα αναγράφονται κατά κατηγορία, οργανικό σύστημα και με τον προτιμώμενο όρο και παρατίθενται παρακάτω. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές παρατίθεται ανά κατηγορία συχνότητας. Εφαρμόζονται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ρινοφαρυγγίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία**** Ουδετεροπενία*** * Αναιμία****
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σωματικό βάρος αυξημένο	Όρεξη μειωμένη Γλυκόζη αίματος αυξημένη Υπονατριάμια		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία Διέγερση Άγχος Ανησυχία	Εφιάλτης Κατατονία		Αυτοκτονική συμπεριφορά**** Προσβολή πανικού**** Διαταραχή ύπνου****
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακαθησία Υπνηλία*	Παρκινσονισμός** Ζάλη Δυστονία*** Δυσκινησία	Λήθαργος Δυσαρθρία Όψιμη δυσκινησία	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NKΣ)	Σπασμός****
Οφθαλμικές διαταραχές			Όραση θαμπή		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου					Τλιγγός****
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία		Στηθάγχη**** Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού**** Βραδυκαρδία****
Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση Υπόταση Ορθοστατική υπόταση Εξάψεις Αρτηριακή πίεση αυξημένη		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία Έμετος Δυσπεψία Υπερέκκριση σιέλου Ξηροστομία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Δυσφορία του στομάχου	Μετεωρισμός		Διάρροια**** Δυσφαγία**** Γαστρίτιδα****
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη		

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός	Υπεριδρωσία	Αγγειοοίδημα	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετική ακαμψία Κρεατινική φωσφοκινάση αίματος αυξημένη	Δυσκαμψία αρθρώσεων Μυαλγία Πόνος στον αυχένα Πόνος στην πλάτη	Ραβδομύολυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κρεατινίνη ορού αυξημένη	Δυσουρία		Νεφρική δυσλειτουργία*** *
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου					Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Προλακτίνη αίματος αυξημένη		Διόγκωση μαστού**** Μαστοδυνία**** Γαλακτόρροια*** * Στυτική δυσλειτουργία*** * Αμηνόρροια**** Δυσμηνόρροια*** *
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Διαταραχή στη βάδιση		Αιφνίδιος θάνατος που αποδόθηκε σε υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο που παρατηρήθηκε στη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης****

*Η υπνηλία περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: υπερβολικό ύπνο, υπερυπνηλία, καταστολή και υπνηλία

**Ο παρκινσονισμός περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: βραδυκίνησια, σημείο οδοντωτού τροχού, ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, εξωπυραμιδική διαταραχή, υποκινησία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονισμό, ψυχοκινητική επιβράδυνση και τρόμο

***Η δυστονία περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: δυστονία, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, στοματογοναθική δυστονία, σπασμό της γλώσσας, ραιβόκρανο και τρισμό.

****Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3. Ωστόσο, η επίπτωση εμφάνισης αυτών είναι πολύ χαμηλή για να εκτιμηθούν οι συχνότητες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί κλινικά σοβαρά περιστατικά δερματικών και άλλων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε συσχέτιση με τη θεραπεία με λουρασιδόνη, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αναφορών συνδρόμου Stevens-Johnson.

Περιστατικά ενδιαφέροντος κατά κατηγορία

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ): Στις βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ως σχετιζόμενες με ΕΠΣ, με εξαίρεση την ακαθισία και την ανησυχία, ήταν 13,5% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε

θεραπεία με λουρασιδόνη έναντι 5,8% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της ακαθής για υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λουρασιδόνη ήταν 12,9% έναντι 3,0% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.

Δυστονία: Συμπτώματα δυστονίας και παρατεταμένες μη φυσιολογικές συσπάσεις μυϊκών ομάδων μπορεί να εκδηλωθούν σε ευαίσθητα άτομα στη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών θεραπείας. Τα συμπτώματα δυστονίας περιλαμβάνουν: σπασμό των αυχενικών μυών, που μερικές φορές εξελίσσεται σε σύσφιξη του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση, δυσκολία στην αναπνοή ή/και προεκβολή της γλώσσας. Ενώ αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν σε χαμηλές δόσεις, εμφανίζονται συχνότερα και με μεγαλύτερη σοβαρότητα, υψηλότερη ισχύ και σε υψηλότερες δόσεις των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων πρώτης γενιάς. Αυξημένος κίνδυνος οξείας δυστονίας παρατηρείται στους άντρες και στις ομάδες μικρότερης ηλικίας.

Φλεβική θρομβοεμβολή: Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα – Συχνότητα μη γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Διαχείριση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη λουρασιδόνη, επομένως, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα και η στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει.

Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση πρέπει να ξεκινά αμέσως, περιλαμβάνοντας συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Εάν χορηγείται αντιαρρυθμική θεραπεία, η δισοπυραμίδη, η προκαϊναμίδη και η κινιδίνη αποτελούν θεωρητικό κίνδυνο για παράταση του διαστήματος QT, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με οξεία υπερδοσολογία της λουρασιδόνης. Ομοίως, οι ιδιότητες άλφα αποκλεισμού του βρετυλίου μπορεί να ενισχύουν τις αντίστοιχες ιδιότητες της λουρασιδόνης, προκαλώντας πρόβλημα υπότασης.

Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρευση πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλα μέτρα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αδρεναλίνη και ντοπαμίνη ή άλλα συμπαθομιμητικά με δράση βήτα αγωνιστή, καθώς η διέγερση βήτα υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση σε περίπτωση προκαλούμενου από τη λουρασιδόνη αποκλεισμού των άλφα υποδοχέων. Σε περίπτωση οξέων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγούνται αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γαστρικής πλύσης (ύστερα από διασωλήνωση εάν ο ασθενής είναι αναίσθητος) και χορήγησης ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό.

Η πιθανότητα μείωσης του επιπέδου της συνείδησης, επιληπτικών σπασμών ή δυστονικής αντίδρασης της κεφαλής και του αυχένα ύστερα από υπερδοσολογία μπορεί να δημιουργήσει κίνδυνο αναρρόφησης με πρόκληση εμέτου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, αντιψυχωσικά. Κωδικός ATC: N05AE05

Μηχανισμός δράσης

Η λουρασιδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας αποκλεισμού των επιδράσεων της ντοπαμίνης και της μονοαμίνης. Η λουρασιδόνη συνδέεται ισχυρά σε ντοπαμινεργικούς D2- και σε σεροτονινεργικούς 5-HT_{2A} και 5-HT₇- υποδοχείς με υψηλή χημική συγγένεια 0,994, 0,47 και 0,495 nM, αντίστοιχα. Αποκλείει επίσης τους α_{2c}-αδρενεργικούς υποδοχείς και τους α_{2a}-αδρενεργικούς υποδοχείς με χημική συγγένεια 10,8 και 40,7 nM, αντίστοιχα. Η λουρασιδόνη παρουσιάζει επίσης μερικό ανταγωνισμό προς τον 5HT-1A υποδοχέα με χημική συγγένεια 6,38 nM. Η λουρασιδόνη δεν συνδέεται σε ισταμινεργικούς ή μουςκαρινικούς υποδοχείς.

Ο μηχανισμός δράσης του ελάχιστου δραστικού μεταβολίτη της λουρασιδόνης, ID-14283, είναι παρόμοιος με αυτόν της λουρασιδόνης.

Οι δόσεις λουρασιδόνης που κυμαίνονται από 9 έως 74 mg, χορηγούμενες σε υγιή υποκείμενα, παρήγαγαν δόσοεξαρτώμενη μείωση της δέσμευσης της 11C-ρακλοπρίδης, ενός υποκαταστάτη του υποδοχέα D2/D3, στον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα, γεγονός που ανιχνεύτηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις κύριες κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας, η λουρασιδόνη χορηγήθηκε σε δόσεις 37-148 mg λουρασιδόνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας καταδείχθηκε σε πέντε πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές, δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων σε υποκείμενα που πληρούσαν τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών, Τέταρτη Έκδοση (DSM-IV) για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις λουρασιδόνης, που ποικίλλαν στις πέντε δοκιμές, κυμάνθηκαν από 37 έως 148 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως. Στις δοκιμές βραχείας διάρκειας, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως η μέση μεταβολή από την αρχή της θεραπείας έως την Εβδομάδα 6 στην συνολική βαθμολογία της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS), ενός επικυρωμένου καταλόγου πολλαπλών στοιχείων που αποτελείται από πέντε παράγοντες για την αξιολόγηση θετικών συμπτωμάτων, αρνητικών συμπτωμάτων, αποδιοργανωτικών σκέψεων, μη ελεγχόμενης εχθρότητας/ενοουσιασμού και άγχους/κατάθλιψης. Η λουρασιδόνη έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μελέτες Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 2). Η λουρασιδόνη έδειξε σημαντική διαφοροποίηση από το εικονικό φάρμακο ήδη από την Ημέρα 4. Επιπροσθέτως, η λουρασιδόνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου ως προς το προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο στην κλίμακα Συνολικής Κλινικής Εικόνας – Σοβαρότητας (CGI-S). Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε επίσης σε μια δευτερογενή ανάλυση για την απόκριση στη θεραπεία (ορίστηκε ως μείωση $\geq 30\%$ στη συνολική βαθμολογία PANSS από την αρχή της θεραπείας).

Πίνακας 2

Μελέτες σχιζοφρένειας: Συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου για τη Σχιζοφρένεια (PANSS) –Μεταβολή από την αρχή της θεραπείας έως την Εβδομάδα 6- MMRM για τις Μελέτες D1050229, D1050231 και D1050233: Σύνολο ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία

Στατιστικά στοιχεία μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Δόση λουρασιδόνης (β)				Δραστικός μάρτυρας (α)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Μελέτη D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Μέση μεταβολή LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
τιμή p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Μελέτη D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Μέση μεταβολή LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
τιμή p	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Μελέτη D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Μέση μεταβολή LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
τιμή p	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(α) Ολανζαπίνη 15 mg στη μελέτη D1050231, κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (XR) 600 mg στη Μελέτη D1050233.

N είναι ο αριθμός ασθενών ανά μοντέλο εκτίμησης.

(β) Οι τιμές p για τη λουρασιδόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου προσαρμόστηκαν για πολλαπλές συγκρίσεις. Δεν έγινε προσαρμογή των τιμών p για την ολανζαπίνη και την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Στις βραχυχρόνιες μελέτες δεν παρατηρήθηκε σταθερή συσχέτιση δόσης-ανταπόκρισης.

Η μακροχρόνια συντήρηση της αποτελεσματικότητας της λουρασιδόνης (37 έως 148 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως) καταδείχθηκε σε δοκιμή μη κατωτερότητας διάρκειας 12 μηνών με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (200 έως 800 mg μία φορά ημερησίως). Η λουρασιδόνη δεν ήταν κατώτερη σε σχέση με την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ως προς το χρόνο έως την υποτροπή της σχιζοφρένειας. Η λουρασιδόνη έδειξε μικρή αύξηση από την αρχή της θεραπείας έως το Μήνα 12 στο βάρος σώματος και στον δείκτη μάζας σώματος (Μέση τιμή (SD): 0,73 (3,36) kg και 0,28 (1,17) kg/m², αντίστοιχα) συγκριτικά με την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (1,23 (4,56) kg και 0,45 (1,63) kg/m², αντίστοιχα). Γενικά, η λουρασιδόνη είχε αμελητέα επίδραση στο βάρος και σε άλλες μεταβολικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και γλυκόζης.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη ασφάλειας οι κλινικά σταθεροί ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία χρησιμοποιώντας 37-111 mg λουρασιδόνης ή 2 – 6 mg ρισπεριδόνης. Σε εκείνη τη μελέτη ο ρυθμός υποτροπής σε χρονικό διάστημα 12 μηνών ήταν 20% για τη λουρασιδόνη και 16% για τη ρισπεριδόνη. Αυτή η διαφορά πλησίασε, αλλά δεν έφτασε, να είναι στατιστικά σημαντική.

Σε μακροχρόνια δοκιμή που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης της δράσης, η λουρασιδόνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως προς τη διατήρηση του ελέγχου

των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Οι ασθενείς, αφού πρώτα είχαν υποβληθεί σε θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο και είχαν σταθεροποιηθεί για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με λουρασιδόνη, μετά τυχαιοποιήθηκαν με διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν την θεραπεία είτε με τη λουρασιδόνη είτε με το εικονικό φάρμακο, μέχρι που παρουσίασαν υποτροπή των συμπτωμάτων σχιζοφρένειας. Σε πρόιμη ανάλυση του χρόνου υποτροπής στον οποίο οι ασθενείς που αποσύρθηκαν χωρίς υποτροπή αποκλείστηκαν τη χρονική στιγμή της απόσυρσης, οι ασθενείς υπό θεραπεία με λουρασιδόνη παρουσίασαν σημαντικά μακρύτερο χρόνο για την υποτροπή σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με το εικονικό φάρμακο ($p=0,039$). Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την πιθανότητα υποτροπής την Εβδομάδα 28 ήταν 42,2% για τη λουρασιδόνη και 51,2% για το εικονικό φάρμακο. Η πιθανότητα για διακοπή οποιασδήποτε αιτιολογίας την Εβδομάδα 28 ήταν 58,2% για τη λουρασιδόνη και 69,9% για το εικονικό φάρμακο ($p=0,072$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λουρασιδόνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σχιζοφρένεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Διπολική κατάθλιψη

Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης μελετήθηκε σε μια διάρκειας 6 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) που πληρούσαν τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Διανοητικών Διαταραχών, Πέμπτη έκδοση (DSM-V) για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I, με ή χωρίς ταχύ κύκλο και χωρίς ψυχωτικά χαρακτηριστικά ($N=350$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη 18-74 mg λουρασιδόνης άπαξ ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως η μέση μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 6 στην Κλίμακα βαθμολογίας κατάθλιψης παιδιών, αναθεωρημένη (CDRS-R) Συνολική βαθμολογία. Το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η Κλινική συνολική εικόνα – Έκδοση διπολικής διαταραχής, βαρύτητα νόσου (CGI BP S) Βαθμολογία κατάθλιψης. Για αυτά τα τελικά σημεία καταδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ της λουρασιδόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για το σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε, με έναρξη την Εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν σε κάθε επίσκεψη της μελέτης έως το τέλος της μελέτης. Ωστόσο, τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας δεν επιτεύχθηκαν σε νεότερους ασθενείς (ηλικίας κάτω από 15 ετών). Η προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI) από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 6 LOCF στη συνολική βαθμολογία του CDRS-R για την ομάδα λουρασιδόνης ήταν -1,8 (-5,6, 2,0) για ασθενείς ηλικίας 10 έως 14 ετών και ήταν -8,6 (-12,4, -4,8) για ασθενείς ηλικίας 15 έως 17 ετών.

Το προφίλ ασφαλείας της λουρασιδόνης σε παιδιά που περιελήφθηκαν σε αυτήν τη βραχυπρόθεσμη μελέτη γενικά συνάδει με αυτό που παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία εντός της εγκεκριμένης ένδειξης σε ενήλικες, ωστόσο, επήλθαν διαφορές στη συχνότητα των πιο συχνά εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς, για τη ναυτία (πολύ συχνή), διάρροια (συχνή) και μειωμένη όρεξη (συχνή), σε σύγκριση με τους ενήλικες (συχνή, μη γνωστή και μη συχνή, αντίστοιχα).

Πίνακας 2.1 Παιδιατρική μελέτη διπολικής κατάθλιψης: Κλίμακα βαθμολογίας κατάθλιψης παιδιών, αναθεωρημένη (CDRS-R) Συνολική βαθμολογία και Κλινική συνολική εικόνα – Έκδοση διπολικής διαταραχής, βαρύτητα νόσου (CGI-BP-S) Βαθμολογία κατάθλιψης (Κατάθλιψη) – Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 6 – MMRM για τη μελέτη D1050326: Ομάδα με πρόθεση για θεραπεία

Παράμετροι	Στατιστική μελέτης	Εικονικό φάρμακο N=170	Δόση λουρασιδόνης 18,5-74 mg (α) (β) N=173
Πρωτεύον τελικό σημείο: CDRS-R Συνολική βαθμολογία	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εκτίμηση (SE, 95% CI)	--	-5,7 (1,39, -8,4 ως -3,0)
	τιμή p	--	<0,0001
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο: Βαθμολογία κατάθλιψης CGI-BP-S		N=170	N=173
	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)	4,5	4,6
	Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εκτίμηση (SE, 95% CI)	--	-0,44 (0,112, -0,66 ως -0,22)
	τιμή p	--	<0,0001

Το N είναι ο αριθμός ασθενών.

(α) Οι τιμές p για τη λουρασιδόνη έναντι εικονικού φαρμάκου προσαρμόστηκαν για πολλαπλές συγκρίσεις.

(β) Οι δόσεις λουρασιδόνης των 18,5, 37, 55,5, 74 mg είναι ισοδύναμες με 20, 40, 60 και 80 ποσότητες υδροχλωρικής λουρασιδόνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λουρασιδόνη φθάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό σε 1-3 ώρες περίπου.

Σε μελέτες για την επίδραση της τροφής, οι μέσες τιμές των C_{max} και AUC για τη λουρασιδόνη αυξήθηκαν περίπου κατά 2-3 φορές και 1,5-2 φορές αντίστοιχα, όταν αυτή χορηγήθηκε με τροφή συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Ύστερα από χορήγηση 37 mg λουρασιδόνης, ο μέσος κατά προσέγγιση εμφανής όγκος κατανομής ήταν 6000 L. Η λουρασιδόνη παρουσιάζει υψηλή δέσμευση (~99%) με πρωτεΐνες ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η λουρασιδόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Οι κύριες οδοί βιομετασχηματισμού είναι η οξειδωτική N-απαλκλίωση, η υδροξυλίωση του δακτυλίου νορβορνάνης και η S-οξειδωση.

Η λουρασιδόνη μεταβολίζεται σε δύο δραστικούς μεταβολίτες (ID-14283 και ID-14326) και δύο μη δραστικούς μεταβολίτες (ID-20219 και ID-20220). Η λουρασιδόνη και οι μεταβολίτες της, ID-14283, ID-14326, ID-20219 και ID-20220, αντιστοιχούν σε περίπου 11,4, 4,1, 0,4, 24 και 11% αντίστοιχα, της ραδιενέργειας στον ορό, αντίστοιχα.

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που ευθύνεται για τον μεταβολισμό του δραστικού μεταβολίτη

ID-14283. Και η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 συμβάλλουν στη φαρμακοδυναμική δράση στους ντοπαμινεργικούς και στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς.

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, η λουρασιδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των ενζύμων CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP2E1.

In vitro, η λουρασιδόνη απέδειξε όχι άμεση ή ασθενή αναστολή (άμεση ή χρονοεξαρτώμενη) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η λουρασιδόνη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1. Για τη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος, βλ. παράγραφο 4.5.

Η λουρασιδόνη είναι ένα υπόστρωμα *in vitro* για τους μεταφορείς απομάκρυνσης φαρμάκων, P-gp και BCRP. Η λουρασιδόνη δεν υπόκειται σε απορρόφηση με ενεργό μεταφορά από τα OATP1B1 ή OATP1B3.

Η λουρασιδόνη είναι αναστολέας των P-gp, BCRP και OCT1 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5). Η λουρασιδόνη δεν αναμένεται να έχει κλινικώς σημαντικό δυναμικό αναστολής των μεταφορέων, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ή BSEP με βάση *in vitro* στοιχεία.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση της λουρασιδόνης, ο χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν 20-40 ώρες. Ύστερα από χορήγηση ραδιοεπισημασμένης δόσης από το στόμα, περίπου το 67% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 19% στα ούρα. Τα ούρα αποτελούνταν κυρίως από έναν αριθμό μεταβολιτών με ελάχιστη νεφρική απέκκριση της μητρικής ένωσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης είναι ανάλογη της δόσης με μια συνολική ημερήσια δόση 18,5 mg έως 148 mg. Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν μέσα σε 7 ημέρες από την έναρξη της λουρασιδόνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών:

Ηλικιωμένα άτομα

Περιορισμένα δεδομένα έχουν συλλεχθεί σε υγιή υποκείμενα ηλικίας ≥ 65 ετών. Από τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί, επιτεύχθηκε παρόμοια έκθεση συγκριτικά με υποκείμενα ηλικίας < 65 ετών. Ωστόσο, αύξηση της έκθεσης σε ηλικιωμένα υποκείμενα μπορεί να αναμένεται για ασθενείς, εάν αυτοί έχουν νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης στον ορό αυξάνονται σε υγιή υποκείμενα με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού A, B και C κατά Child-Pugh με αύξηση της έκθεσης κατά 1,5-, 1,7- και 3 φορές, αντίστοιχα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης στον ορό αυξάνονται σε υγιή υποκείμενα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με αύξηση της έκθεσης κατά 1,5, 1,9 και 2,0 φορές, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ESRD ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) δεν έχουν ερευνηθεί.

Φύλο

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Φυλή

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Σημειώθηκε ότι οι Ασιάτες ασθενείς εμφάνισαν κατά 1,5 φορά αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη συγκριτικά με τους Καυκάσιους ασθενείς.

Κάπνισμα

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες που χρησιμοποιούσαν ένζυμα ανθρώπινου ήπατος, η λουρασιδόνη δεν είναι υπόστρωμα του CYP1A2. Επομένως, το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς διερευνήθηκε σε 49 παιδιά ηλικίας 6-12 ετών και σε 56 εφήβους ηλικίας 13-17 ετών. Η λουρασιδόνη χορηγήθηκε ως λουρασιδόνη υδροχλωρική σε ημερήσιες δόσεις των 20, 40, 80, 120 mg (6-7 ετών) ή 160 mg (10-17 ετών μόνο) για 7 ημέρες. Δεν υπήρχε σαφής συσχέτιση ανάμεσα στην αποκτηθείσα έκθεση στο πλάσμα και στην ηλικία ή στο σωματικό βάρος. Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών ήταν γενικά συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Τα σημαντικότερα ευρήματα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης για τη λουρασιδόνη ήταν κεντρικώς επαγόμενες ενδοκρινικές μεταβολές που οφείλονταν σε αυξήσεις της προλακτίνης ορού σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης του ορού σε μακροχρόνιες μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε θηλυκούς αρουραίους συσχετίστηκαν με επιδράσεις στα οστά, τα επινεφρίδια και τους αναπαραγωγικούς ιστούς. Σε μια μακροχρόνια μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους, τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης στον ορό συσχετίστηκαν με επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς αρσενικών και θηλυκών.

Σε αρουραίους, η λουρασιδόνη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγή αρσενικών και θηλυκών σε από του στόματος δόσεις 150 και 0,1 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής, αντίστοιχα, ή στην πρόωμη εμβρυονική ανάπτυξη σε μια από του στόματος δόση 15 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής.

Μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένο οιστρικό κύκλο και καθυστερημένη συνουσία με $\geq 1,5$ mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής, ενώ μειώθηκαν οι δείκτες συνουσίας και γονιμότητας και οι αριθμοί ωχρών σωματίων, εμφυτεύσεων και ζωντανών εμβρύων με τα 150 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν εξαιτίας της υπερπρολακτιναιμίας ύστερα από τη θεραπεία με λουρασιδόνη, επηρεάζοντας τον οιστρικό κύκλο και τη σεξουαλική συμπεριφορά καθώς και τη διατήρηση του ωχρού σωματίου των θηλυκών αρουραίων, οδηγώντας σε μείωση της εμφύτευσης και του αριθμού των ζωντανών εμβρύων. Αυτές οι σχετιζόμενες με την προλακτίνη επιδράσεις δεν θεωρούνται σχετικές με την ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Μία εφάπαξ δόση λουρασιδόνης υδροχλωρικής 10 mg/kg σε αρουραίους που κυοφορούσαν είχε ως αποτέλεσμα έκθεση του εμβρύου. Σε μια μελέτη εύρεσης εύρους δόσης σε αρουραίους που κυοφορούσαν, η δόση 150 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής προκάλεσε καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου χωρίς σημεία τερατογένεσης. Η λουρασιδόνη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε αρουραίους ή κουνέλια σε έκθεση παρόμοια με ή κάτω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους (148 mg λουρασιδόνης).

Η λουρασιδόνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα των αρουραίων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Η λουρασιδόνη δεν έδειξε γονοτοξικότητα σε μια ομάδα εξετάσεων. Όγκοι στους μαστικούς αδένες ή/και στην υπόφυση παρατηρήθηκαν σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντίκια και αρουραίους και οφείλονταν κατά πάσα πιθανότητα στα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο αίμα. Αυτά τα ευρήματα είναι συχνά σε τρωκτικά που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα με δράση αποκλεισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 και θεωρούνται ειδικά για τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Μαννιτόλη (E 421)

Άμυλο, προζελατινοποιημένο

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E 468)

Υπρομελλόζη 2910 (E 464)

Μαγνήσιο στεατικό (E 470b)

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη 2910 (E 464)

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Κηρός καρναούβης (E 903)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι συσκευασίες περιέχουν δισκία 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ή 98 x 1 σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου με διάτρηση ανά μονάδα δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Viale Amelia 70, 00181

Rome - Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/913/008-014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 74 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική ισοδύναμη με 74,5 mg λουρασιδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο λεπτό με υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, οβάλ δισκία χρώματος πράσινου απαλού, 12 mm x 7 mm, με χαραγμένη την ένδειξη "LD"

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Latuda ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 37 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως. Δεν απαιτείται τιτλοποίηση της αρχικής δόσης. Είναι αποτελεσματικό σε εύρος δόσης από 37 έως 148 mg μία φορά ημερησίως. Η αύξηση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κρίση του ιατρού και στην παρατηρούμενη κλινική ανταπόκριση. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 148 mg.

Ασθενείς σε δόσεις υψηλότερες των 111 mg μία φορά ημερησίως, οι οποίοι διακόπτουν τη θεραπεία τους για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών, πρέπει να ξανατίθενται στη θεραπεία με δόση 111 mg μία φορά ημερησίως και να τιτλοποιούνται προς τα επάνω στην βέλτιστη δόση τους. Για όλες τις άλλες δόσεις, οι ασθενείς μπορούν να ξανατίθενται στη θεραπεία από την προηγούμενη δόση τους χωρίς να υπάρχει ανάγκη για τιτλοποίηση προς τα επάνω.

Προσαρμογή δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων

Συνιστάται δόση έναρξης 18,5 mg και η μέγιστη δόση της λουρασιδόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Η προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης μπορεί να είναι αναγκαία, σε συνδυασμό με ήπιους και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Για ισχυρούς αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 βλ. παράγραφο 4.3.

Αλλαγή μεταξύ αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων

Λόγω των διαφορετικών φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών μεταξύ των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων, είναι αναγκαία η επίβλεψη από κλινικό επιστήμονα όταν η μετάβαση σε άλλο αντιψυχωσικό προϊόν θεωρείται ιατρικά απαραίτητη.

Ηλικιωμένα άτομα

Οι συστάσεις δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($CrCl \geq 80$ ml/min) είναι ίδιες με εκείνες που ισχύουν για ενήλικες με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία. Ωστόσο, επειδή οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να απαιτηθούν προσαρμογές της δόσης ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας τους (βλ. «Νεφρική δυσλειτουργία» παρακάτω).

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα με ηλικιωμένα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υψηλότερες δόσεις λουρασιδόνης. Δεν υπάρχουν στοιχεία με ηλικιωμένα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 148 mg λουρασιδόνης. Προσοχή απαιτείται όταν υποβάλλονται σε θεραπεία ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών με υψηλότερες δόσεις λουρασιδόνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια (Κάθαρση Κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 και < 50 ml/min), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl >15 και < 30 ml/min) και ασθενείς με Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ESRD) (CrCl < 15 ml/min), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 18,5 mg και η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg μία φορά ημερησίως. Η λουρασιδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ESRD, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους. Εάν χρησιμοποιείται σε ESRD, συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Προσαρμογή της δόσης συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (Βαθμού Β κατά Child-Pugh) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Βαθμού C κατά Child-Pugh). Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 18,5 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 74 mg και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 37 mg μία φορά ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Latuda, προορίζονται για από του στόματος χρήση, λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως, μαζί με γεύμα.

Εάν ληφθούν χωρίς τροφή, προβλέπεται ότι η έκθεση στη λουρασιδόνη θα είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με ό,τι όταν λαμβάνονται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δισκία Latuda πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, ώστε να καλύπτεται η πικρή γεύση τους. Τα δισκία Latuda πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε μέρα για να διευκολύνεται η συμμόρφωση προς τη θεραπεία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. μπόσεπρεβίρης, κλαριθρομυκίνης, κομπισιστάτης, ινδιναβίρης, ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, νεφαζοδόνης, νελφίναβίρης, ποσακοναζόλης, ριτοναβίρης, σακουίναβίρης, τελαπρεβίρης, τελιθρομυκίνης, βορικοναζόλης) και ισχυρών επαγωγών του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης, βοτάνου του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*)) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την αντιψυχωσική θεραπεία, μπορεί να χρειαστούν μερικές ημέρες έως μερικές εβδομάδες μέχρι να βελτιωθεί η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Αυτοκτονικότητα

Η εκδήλωση αυτοκτονικής συμπεριφοράς είναι εγγενής στις ψυχωσικές παθήσεις και σε μερικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί νωρίς μετά την έναρξη ή την αλλαγή της αντιψυχωσικής θεραπείας. Η στενή επίβλεψη ασθενών υψηλού κινδύνου πρέπει να συνοδεύει την αντιψυχωσική θεραπεία.

Νόσος του Parkinson

Εάν συνταγογραφηθούν σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επιδεινώσουν τα υποκείμενα συμπτώματα παρκινσονισμού. Οι ιατροί πρέπει επομένως να σταθμίζουν τους κινδύνους έναντι των οφελών, όταν συνταγογραφούν τη λουρασιδόνη σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν ακαμψία, τρόμο, ανέκφραστο πρόσωπο που μοιάζει με μάσκα, δυστονία, ακουσία εκροή σιέλου από το στόμα, σκυφτή στάση και μη φυσιολογικό βάδισμα. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ενήλικους ασθενείς με σχιζοφρένεια, υπήρξε αύξηση της εμφάνισης των ΕΠΣ ύστερα από θεραπεία με λουρασιδόνη συγκριτικά με ό,τι με το εικονικό φάρμακο.

Βραδυκινησία

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστών του υποδοχέα ντοπαμίνης έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση βραδυκινησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας ή/και του προσώπου. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης της λουρασιδόνης.

Καρδιαγγειακές διαταραχές/Παράταση διαστήματος QT

Απαιτείται προσοχή όταν η λουρασιδόνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, υποκαλιαιμία και κατά τη συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Επιληπτικοί σπασμοί

Η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών ή άλλων καταστάσεων που δυνητικά μειώνουν την ουδό επιληπτικών σπασμών.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NKΣ)

Το Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης και αυξημένα επίπεδα της κρεατινικής φωσφοκινάσης στον ορό, έχει αναφερθεί ότι εκδηλώνεται με τη λουρασιδόνη. Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτήν την περίπτωση, η λουρασιδόνη πρέπει να διακόπτεται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια

Η λουρασιδόνη δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Γενική θνησιμότητα

Σε μια μετα-ανάλυση με 17 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα ατυπικά αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένων της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης, της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο

Περίπου 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές δοκιμές με μερικά ατυπικά αντιψυχωσικά στον πληθυσμό ασθενών με άνοια, συμπεριλαμβανομένων της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης και της ολανζαπίνης. Ο μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλους πληθυσμούς ασθενών. Η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, που έχουν αυξημένους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιψυχωσικά εμφανίζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ πρέπει να ανιχνεύονται πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη και πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Υπερπρολακτιναιμία

Η λουρασιδόνη αυξάνει τα επίπεδα προλακτίνης εξαιτίας του ανταγωνισμού προς τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2. Θα πρέπει να δοθούν συμβουλές στους ασθενείς για ενδείξεις και συμπτώματα αυξημένης προλακτίνης, όπως η γυναικομαστία, η γαλακτόρροια, η αμηνόρροια και η στητική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να δοθεί συμβουλή στον ασθενή να αναζητήσει ιατρική φροντίδα εάν βιώσει κάποιες ενδείξεις και συμπτώματα.

Αύξηση βάρους

Αύξηση του σωματικού βάρους έχει παρατηρηθεί με τη χρήση ατυπικών αντιψυχωσικών. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση του βάρους.

Υπεργλυκαιμία

Σπάνιες περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλυκόζη, π.χ. αύξηση της γλυκόζης αίματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με λουρασιδόνη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

Ορθοστατική υπόταση/συγκοπή

Η λουρασιδόνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ενδεχομένως εξαιτίας του ανταγωνισμού προς τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς. Το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ορθοστατικών ζωτικών σημείων πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς στην υπόταση.

Αλληλεπίδραση με χυμό γκρέιπφρουτ

Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Λαμβάνοντας υπόψη τις πρωτεύουσες επιδράσεις της λουρασιδόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η λουρασιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με οινόπνευμα.

Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται η λουρασιδόνη με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) και αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), μερικά αντισταμινικά, μερικά άλλα αντιψυχωσικά και μερικά ανθελονοσιακά (π.χ. μεφλοκίνη).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση της λουρασιδόνης με χυμό γκρέιπφρουτ δεν έχει αξιολογηθεί. Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το CYP 3A4 και μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της λουρασιδόνης στον ορό. Ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λουρασιδόνη.

Πιθανότητα επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λουρασιδόνη

Και η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 συμβάλλουν στη φαρμακοδυναμική δράση στους ντοπαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς υποδοχείς. Η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4.

Αναστολείς του CYP3A4

Η λουρασιδόνη αντενδείκνυται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μπόσεπρεβίρη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ποσακοναζόλη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοκοναζόλη) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλη είχε ως αποτέλεσμα 9 και 6 φορές αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη και στον δραστικό της μεταβολίτη ID-14283 αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης και ποζακοναζόλης (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) οδήγησε σε κατά προσέγγιση 4-5 φορές αύξηση σε έκθεση στη λουρασιδόνη. Παρατηρήθηκε επίμονη επίδραση της ποζακοναζόλης σε έκθεση στη λουρασιδόνη μέχρι 2-3 εβδομάδες μετά τη διακοπή της συγχορήγησης με ποζακοναζόλη.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν μέτρια το CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λουρασιδόνη. Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 εκτιμάται ότι έχουν ως αποτέλεσμα 2-5 φορές αύξηση της έκθεσης στα υποστρώματα του CYP3A4.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με διλτιαζέμη (σε φαρμακοτεχνική μορφή βραδείας αποδέσμευσης), έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα 2,2 και 2,4 φορές αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη και στον ID-14283 αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Η χρήση φαρμακοτεχνικής μορφής άμεσης αποδέσμευσης της διλτιαζέμης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η λουρασιδόνη αντενδείκνυται με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαιντοϊνη, ριφαμπικίνη, βότανο του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*)) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα 6 φορές μείωση της έκθεσης στη λουρασιδόνη.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με ήπιους (π.χ. αρμοδαφινίλη, αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, πρεδνιζόνη, ρουφίναμίδη) ή μέτριους (π.χ. μπόσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη) επαγωγείς του CYP3A4 αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στη λουρασιδόνη κάτω από 2 φορές κατά τη συγχορήγηση και για έως και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή των ήπιων ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A4.

Όταν η λουρασιδόνη συγχορηγείται με μέτριους ή ήπιους επαγωγείς του CYP3A4, η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης χρειάζεται να παρακολουθείται προσεκτικά και προσαρμογή της δόσης μπορεί να χρειασθεί.

Μεταφορείς

Η λουρασιδόνη είναι υπόστρωμα της P-gr και BCRP *in vitro* και η *in vivo* σημασία αυτού είναι ασαφής. Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με αναστολείς P-gr και BCRP μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λουρασιδόνη.

Πιθανότητα επίδρασης της λουρασιδόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση της λουρασιδόνης με μιδαζολάμη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στη μιδαζολάμη λιγότερο από 1,5 φορά. Συνιστάται παρακολούθηση όταν η λουρασιδόνη συγχορηγείται με υποστρώματα του CYP3A4, που είναι γνωστό ότι έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, μπεπριδίλη ή αλκαλοειδή ερυσιβώδους ολύρας [εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη]).

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με διγοξίνη (ένα υπόστρωμα της P-gr) δεν αύξησε την έκθεση στη διγοξίνη και αύξησε μόνο ελαφρά τη C_{max} (κατά 1,3 φορές) και επομένως, θεωρείται ότι η λουρασιδόνη μπορεί να συγχορηγείται με διγοξίνη. Η λουρασιδόνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων P-gr και η κλινική σημασία της εντερικής αναστολής του P-gr δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ταυτόχρονη χορήγηση του υποστρώματος της P-gr dabigatran etexilate μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις dabigatran στο πλάσμα.

Η λουρασιδόνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων BCRP και η κλινική σημασία της εντερικής αναστολής του BCRP δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ταυτόχρονη χορήγηση των υποστρωμάτων BCRP μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξήσεις των συγκεντρώσεων αυτών των υποστρωμάτων στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση λουρασιδόνης με λίθιο έδειξε ότι το λίθιο είχε κλινικά αμελητέες επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης, επομένως δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της λουρασιδόνης, όταν αυτή συγχορηγείται με λίθιο. Η λουρασιδόνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις λιθίου.

Μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που ερευνά την επίδραση της συγχορήγησης λουρασιδόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντισυλληπτικών από το στόμα, συμπεριλαμβανομένης της νοργεστιμάτης και της αιθινυλικής οιστραδιόλης, έδειξε ότι η λουρασιδόνη δεν είχε κλινικά ή στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική του αντισυλληπτικού ή στα επίπεδα της σφαιρίνης για τη δέσμευση των οιστρογόνων ορμονών (SHBG). Επομένως, η λουρασιδόνη μπορεί να συγχορηγείται με αντισυλληπτικά από το στόμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση λουρασιδόνης στις έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιδράσεις στην κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/βρέφους, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλέπε παράγραφο 5.3 παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η λουρασιδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως αναγκαίο.

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (όπως η λουρασιδόνη) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που περιλαμβάνουν εξωπυραμидικά συμπτώματα ή/και συμπτώματα στέρησης που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν υπάρξει αναφορές για ανησυχία, υπέρταση, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχές της πρόσληψης τροφής. Συνεπώς, τα νεογνήνα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Η λουρασιδόνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα των αρουραίων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η λουρασιδόνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το ενδεχόμενο του θηλασμού σε γυναίκες που λαμβάνουν λουρασιδόνη πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το πιθανό όφελος της θεραπείας δικαιολογεί την έκθεση του παιδιού σε πιθανό κίνδυνο.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει έναν αριθμό επιδράσεων στη γονιμότητα, κυρίως σε σχέση με την αύξηση της προλακτίνης, οι οποίες δεν θεωρούνται σχετικές με την ανθρώπινη αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λουρασιδόνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.. Οι ασθενείς πρέπει να προσέχουν όταν χειρίζονται επικίνδυνες μηχανές, όπως μηχανοκίνητα οχήματα, έως ότου βεβαιωθούν ότι η λουρασιδόνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της λουρασιδόνης έχει αξιολογηθεί σε δόσεις μεταξύ 18,5 -148 mg σε κλινικές μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια που υποβάλλονταν σε θεραπεία μέχρι 52 εβδομάδες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ($\geq 10\%$) ήταν η ακαθυσία και η υπνηλία, που σχετίζονταν με δόση έως 111 mg ημερησίως.

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με βάση τα συγκεντρωθέντα δεδομένα αναγράφονται κατά κατηγορία, οργανικό σύστημα και με τον προτιμώμενο όρο και παρατίθενται παρακάτω. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές παρατίθεται ανά κατηγορία συχνότητας. Εφαρμόζονται οι ακόλουθοι όροι και συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ρινοφαρυγγίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ηωσινοφιλία	Λευκοπενία**** Ουδετεροπενία*** * Αναιμία****
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σωματικό βάρος αυξημένο	Όρεξη μειωμένη Γλυκόζη αίματος αυξημένη Υπονατριάμια		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία Διέγερση Άγχος Ανησυχία	Εφιάλτης Κατατονία		Αυτοκτονική συμπεριφορά**** Προσβολή πανικού**** Διαταραχή ύπνου****
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ακαθησία Υπνηλία*	Παρκινσονισμός** Ζάλη Δυστονία*** Δυσκινησία	Λήθαργος Δυσαρθρία Όψιμη δυσκινησία	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NKΣ)	Σπασμός****
Οφθαλμικές διαταραχές			Όραση θαμπή		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου					Τλιγγός****
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία		Στηθάγχη**** Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού**** Βραδυκαρδία****
Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση Υπόταση Ορθοστατική υπόταση Εξάψεις Αρτηριακή πίεση αυξημένη		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία Έμετος Δυσπεψία Υπερέκκριση σιέλου Ξηροστομία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Δυσφορία του στομάχου	Μετεωρισμός		Διάρροια**** Δυσφαγία**** Γαστρίτιδα****
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη		

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός	Υπεριδρωσία	Αγγειοοίδημα	Σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετική ακαμψία Κρεατινική φωσφοκινάση αίματος αυξημένη	Δυσκαμψία αρθρώσεων Μυαλγία Πόνος στον αυχένα Πόνος στην πλάτη	Ραβδομύολυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κρεατινίνη ορού αυξημένη	Δυσουρία		Νεφρική δυσλειτουργία*** *
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου					Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Προλακτίνη αίματος αυξημένη		Διόγκωση μαστού**** Μαστοδυνία**** Γαλακτόρροια*** * Στυτική δυσλειτουργία*** * Αμηνόρροια**** Δυσμηνόρροια*** *
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση	Διαταραχή στη βάδιση		Αιφνίδιος θάνατος που αποδόθηκε σε υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο που παρατηρήθηκε στη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης****

*Η υπνηλία περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: υπερβολικό ύπνο, υπερυπνηλία, καταστολή και υπνηλία

**Ο παρκινσονισμός περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: βραδυκίνησια, σημείο οδοντωτού τροχού, ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, εξωπυραμιδική διαταραχή, υποκινησία, μυϊκή ακαμψία, παρκινσονισμό, ψυχοκινητική επιβράδυνση και τρόμο

***Η δυστονία περιλαμβάνει όρους ανεπιθύμητων ενεργειών: δυστονία, κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, στοματογναθική δυστονία, σπασμό της γλώσσας, ραιβόκρανο και τρισμό.

****Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3. Ωστόσο, η επίπτωση εμφάνισης αυτών είναι πολύ χαμηλή για να εκτιμηθούν οι συχνότητες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί κλινικά σοβαρά περιστατικά δερματικών και άλλων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε συσχέτιση με τη θεραπεία με λουρασιδόνη, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αναφορών συνδρόμου Stevens-Johnson.

Περιστατικά ενδιαφέροντος κατά κατηγορία

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ): Στις βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ως σχετιζόμενες με ΕΠΣ, με εξαίρεση την ακαθυσία και την ανησυχία, ήταν 13,5% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε

θεραπεία με λουρασιδόνη έναντι 5,8% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της ακαθής για υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με λουρασιδόνη ήταν 12,9% έναντι 3,0% για τα υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.

Δυστονία: Συμπτώματα δυστονίας και παρατεταμένες μη φυσιολογικές συσπάσεις μυϊκών ομάδων μπορεί να εκδηλωθούν σε ευαίσθητα άτομα στη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών θεραπείας. Τα συμπτώματα δυστονίας περιλαμβάνουν: σπασμό των αυχενικών μυών, που μερικές φορές εξελίσσεται σε σύσφιξη του λαιμού, δυσκολία στην κατάποση, δυσκολία στην αναπνοή ή/και προεκβολή της γλώσσας. Ενώ αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν σε χαμηλές δόσεις, εμφανίζονται συχνότερα και με μεγαλύτερη σοβαρότητα, υψηλότερη ισχύ και σε υψηλότερες δόσεις των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων πρώτης γενιάς. Αυξημένος κίνδυνος οξείας δυστονίας παρατηρείται στους άντρες και στις ομάδες μικρότερης ηλικίας.

Φλεβική θρομβοεμβολή: Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα – Συχνότητα μη γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Διαχείριση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη λουρασιδόνη, επομένως, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα και η στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει.

Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση πρέπει να ξεκινά αμέσως, περιλαμβάνοντας συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για πιθανές αρρυθμίες. Εάν χορηγείται αντιαρρυθμική θεραπεία, η δισοπυραμίδη, η προκαϊναμίδη και η κινιδίνη αποτελούν θεωρητικό κίνδυνο για παράταση του διαστήματος QT, όταν χορηγούνται σε ασθενείς με οξεία υπερδοσολογία της λουρασιδόνης. Ομοίως, οι ιδιότητες άλφα αποκλεισμού του βρετυλίου μπορεί να ενισχύουν τις αντίστοιχες ιδιότητες της λουρασιδόνης, προκαλώντας πρόβλημα υπότασης.

Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρευση πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλα μέτρα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται αδρεναλίνη και ντοπαμίνη ή άλλα συμπαθομιμητικά με δράση βήτα αγωνιστή, καθώς η διέγερση βήτα υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση σε περίπτωση προκαλούμενου από τη λουρασιδόνη αποκλεισμού των άλφα υποδοχέων. Σε περίπτωση οξέων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, πρέπει να χορηγούνται αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο γαστρικής πλύσης (ύστερα από διασωλήνωση εάν ο ασθενής είναι αναισθητός) και χορήγησης ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό.

Η πιθανότητα μείωσης του επιπέδου της συνείδησης, επιληπτικών σπασμών ή δυστονικής αντίδρασης της κεφαλής και του αυχένα ύστερα από υπερδοσολογία μπορεί να δημιουργήσει κίνδυνο αναρρόφησης με πρόκληση εμέτου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, αντιψυχωσικά. Κωδικός ATC: N05AE05

Μηχανισμός δράσης

Η λουρασιδόνη είναι ένας εκλεκτικός παράγοντας αποκλεισμού των επιδράσεων της ντοπαμίνης και της μονοαμίνης. Η λουρασιδόνη συνδέεται ισχυρά σε ντοπαμινεργικούς D2- και σε σεροτονινεργικούς 5-HT_{2A} και 5-HT₇- υποδοχείς με υψηλή χημική συγγένεια 0,994, 0,47 και 0,495 nM, αντίστοιχα. Αποκλείει επίσης τους α_{2c}-αδρενεργικούς υποδοχείς και τους α_{2a}-αδρενεργικούς υποδοχείς με χημική συγγένεια 10,8 και 40,7 nM, αντίστοιχα. Η λουρασιδόνη παρουσιάζει επίσης μερικό ανταγωνισμό προς τον 5HT-1A υποδοχέα με χημική συγγένεια 6,38 nM. Η λουρασιδόνη δεν συνδέεται σε ισταμινεργικούς ή μουςκαρινικούς υποδοχείς.

Ο μηχανισμός δράσης του ελάχιστου δραστικού μεταβολίτη της λουρασιδόνης, ID-14283, είναι παρόμοιος με αυτόν της λουρασιδόνης.

Οι δόσεις λουρασιδόνης που κυμαίνονται από 9 έως 74 mg, χορηγούμενες σε υγιή υποκείμενα, παρήγαγαν δόσοεξαρτώμενη μείωση της δέσμευσης της 11C-ρακλοπρίδης, ενός υποκαταστάτη του υποδοχέα D2/D3, στον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα, γεγονός που ανιχνεύτηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις κύριες κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας, η λουρασιδόνη χορηγήθηκε σε δόσεις 37-148 mg λουρασιδόνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης στη θεραπεία της σχιζοφρένειας καταδείχθηκε σε πέντε πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές, δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων σε υποκείμενα που πληρούσαν τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών, Τέταρτη Έκδοση (DSM-IV) για τη σχιζοφρένεια. Οι δόσεις λουρασιδόνης, που ποικίλλαν στις πέντε δοκιμές, κυμάνθηκαν από 37 έως 148 mg λουρασιδόνης μία φορά ημερησίως. Στις δοκιμές βραχείας διάρκειας, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως η μέση μεταβολή από την αρχή της θεραπείας έως την Εβδομάδα 6 στην συνολική βαθμολογία της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS), ενός επικυρωμένου καταλόγου πολλαπλών στοιχείων που αποτελείται από πέντε παράγοντες για την αξιολόγηση θετικών συμπτωμάτων, αρνητικών συμπτωμάτων, αποδιοργανωτικών σκέψεων, μη ελεγχόμενης εχθρότητας/ενοουσιασμού και άγχους/κατάθλιψης. Η λουρασιδόνη έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μελέτες Φάσης 3 (βλ. Πίνακα 2). Η λουρασιδόνη έδειξε σημαντική διαφοροποίηση από το εικονικό φάρμακο ήδη από την Ημέρα 4. Επιπροσθέτως, η λουρασιδόνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου ως προς το προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο στην κλίμακα Συνολικής Κλινικής Εικόνας – Σοβαρότητας (CGI-S). Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε επίσης σε μια δευτερογενή ανάλυση για την απόκριση στη θεραπεία (ορίστηκε ως μείωση $\geq 30\%$ στη συνολική βαθμολογία PANSS από την αρχή της θεραπείας).

Πίνακας 2

Μελέτες σχιζοφρένειας: Συνολική βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου για τη Σχιζοφρένεια (PANSS) –Μεταβολή από την αρχή της θεραπείας έως την Εβδομάδα 6- MMRM για τις Μελέτες D1050229, D1050231 και D1050233: Σύνολο ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία

Στατιστικά στοιχεία μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Δόση λουρασιδόνης (β)				Δραστικός μάρτυρας (α)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Μελέτη D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Μέση μεταβολή LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
τιμή p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Μελέτη D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Μέση μεταβολή LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
τιμή p	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Μελέτη D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Μέση τιμή αναφοράς (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Μέση μεταβολή LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου						
Εκτίμηση (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
τιμή p	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(α) Ολανζαπίνη 15 mg στη μελέτη D1050231, κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (XR) 600 mg στη Μελέτη D1050233.

N είναι ο αριθμός ασθενών ανά μοντέλο εκτίμησης.

(β) Οι τιμές p για τη λουρασιδόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου προσαρμόστηκαν για πολλαπλές συγκρίσεις. Δεν έγινε προσαρμογή των τιμών p για την ολανζαπίνη και την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Στις βραχυχρόνιες μελέτες δεν παρατηρήθηκε σταθερή συσχέτιση δόσης-ανταπόκρισης.

Η μακροχρόνια συντήρηση της αποτελεσματικότητας της λουρασιδόνης (37 έως 148 mg λουρασιδόνης μία φορά) καταδείχθηκε σε δοκιμή μη κατωτερότητας διάρκειας 12 μηνών με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (200 έως 800 mg μία φορά ημερησίως). Η λουρασιδόνη δεν ήταν κατώτερη σε σχέση με την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης ως προς το χρόνο έως την υποτροπή της σχιζοφρένειας. Η λουρασιδόνη έδειξε μικρή αύξηση από την αρχή της θεραπείας έως το Μήνα 12 στο βάρος σώματος και στον δείκτη μάζας σώματος (Μέση τιμή (SD): 0,73 (3,36) kg και 0,28 (1,17) kg/m², αντίστοιχα) συγκριτικά με την κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (1,23 (4,56) kg και 0,45 (1,63) kg/m², αντίστοιχα). Γενικά, η λουρασιδόνη είχε αμελητέα επίδραση στο βάρος και σε άλλες μεταβολικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και γλυκόζης.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη ασφάλειας οι κλινικά σταθεροί ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία χρησιμοποιώντας 37-111 mg λουρασιδόνης ή 2 – 6 mg ρισπεριδόνης. Σε εκείνη τη μελέτη ο ρυθμός υποτροπής σε χρονικό διάστημα 12 μηνών ήταν 20% για τη λουρασιδόνη και 16% για τη ρισπεριδόνη. Αυτή η διαφορά πλησίασε, αλλά δεν έφτασε, να είναι στατιστικά σημαντική.

Σε μακροχρόνια δοκιμή που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της διατήρησης της δράσης, η λουρασιδόνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως προς τη διατήρηση του ελέγχου των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της υποτροπής της σχιζοφρένειας. Οι ασθενείς, αφού πρώτα είχαν υποβληθεί σε θεραπεία για ένα οξύ επεισόδιο και είχαν σταθεροποιηθεί για τουλάχιστον 12 εβδομάδες με λουρασιδόνη, μετά τυχαιοποιήθηκαν με διπλά τυφλό τρόπο για να συνεχίσουν την θεραπεία είτε με τη λουρασιδόνη είτε με το εικονικό φάρμακο, μέχρι που παρουσίασαν υποτροπή των συμπτωμάτων σχιζοφρένειας. Σε πρώιμη ανάλυση του χρόνου υποτροπής στον οποίο οι ασθενείς που αποσύρθηκαν χωρίς υποτροπή αποκλείστηκαν τη χρονική στιγμή της απόσυρσης, οι ασθενείς υπό θεραπεία με λουρασιδόνη παρουσίασαν σημαντικά μακρύτερο χρόνο για την υποτροπή σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με το εικονικό φάρμακο ($p=0,039$). Οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την πιθανότητα υποτροπής την Εβδομάδα 28 ήταν 42,2% για τη λουρασιδόνη και 51,2% για το εικονικό φάρμακο. Η πιθανότητα για διακοπή οποιασδήποτε αιτιολογίας την Εβδομάδα 28 ήταν 58,2% για τη λουρασιδόνη και 69,9% για το εικονικό φάρμακο ($p=0,072$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λουρασιδόνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σχιζοφρένεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Διπολική κατάθλιψη

Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της λουρασιδόνης μελετήθηκε σε μια διάρκεια 6 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) που πληρούσαν τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Διανοητικών Διαταραχών, Πέμπτη έκδοση (DSM-V) για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I, με ή χωρίς ταχύ κύκλο και χωρίς ψυχωτικά χαρακτηριστικά ($N=350$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη 18-74 mg λουρασιδόνης άπαξ ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ορίστηκε ως η μέση μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 6 στην Κλίμακα βαθμολογίας κατάθλιψης παιδιών, αναθεωρημένη (CDRS-R) Συνολική βαθμολογία. Το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η Κλινική συνολική εικόνα – Έκδοση διπολικής διαταραχής, βαρύτητα νόσου (CGI-BP-S) Βαθμολογία κατάθλιψης. Για αυτά τα τελικά σημεία καταδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ της λουρασιδόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για το σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε, με έναρξη την Εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν σε κάθε επίσκεψη της μελέτης έως το τέλος της μελέτης. Ωστόσο, τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας δεν επιτεύχθηκαν σε νεότερους ασθενείς (ηλικίας κάτω από 15 ετών). Η προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI) από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 6 LOCF στη συνολική βαθμολογία του CDRS-R για την ομάδα λουρασιδόνης ήταν -1,8 (-5,6, 2,0) για ασθενείς ηλικίας 10 έως 14 ετών και ήταν -8,6 (-12,4, -4,8) για ασθενείς ηλικίας 15 έως 17 ετών.

Το προφίλ ασφαλείας της λουρασιδόνης σε παιδιά που περιελήφθηκαν σε αυτήν τη βραχυπρόθεσμη μελέτη γενικά συνάδει με αυτό που παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία εντός της εγκεκριμένης ένδειξης σε ενήλικες, ωστόσο, επήλθαν διαφορές στη συχνότητα των πιο συχνά εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς, για τη ναυτία (πολύ συχνή), διάρροια (συχνή) και μειωμένη όρεξη (συχνή), σε σύγκριση με τους ενήλικες (συχνή, μη γνωστή και μη συχνή, αντίστοιχα).

Πίνακας 2.1 Παιδιατρική μελέτη διπολικής κατάθλιψης: Κλίμακα βαθμολογίας κατάθλιψης παιδιών, αναθεωρημένη (CDRS-R) Συνολική βαθμολογία και Κλινική συνολική εικόνα – Έκδοση διπολικής διαταραχής, βαρύτητα νόσου (CGI-BP-S) Βαθμολογία κατάθλιψης (Κατάθλιψη) – Μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 6 – MMRM για τη μελέτη D1050326: Ομάδα με πρόθεση για θεραπεία

Παράμετροι	Στατιστική μελέτης	Εικονικό φάρμακο N=170	Δόση λουρασιδόνης 18,5-74 mg (α) (β) N=173
Πρωτεύον τελικό σημείο: CDRS-R Συνολική βαθμολογία	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εκτίμηση (SE, 95% CI)	--	-5,7 (1,39, -8,4 ως -3,0)
	τιμή p	--	<0,0001
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο: Βαθμολογία κατάθλιψης CGI-BP-S		N=170	N=173
	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)	4,5	4,6
	Μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Διαφορά θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εκτίμηση (SE, 95% CI)	--	-0,44 (0,112, -0,66 ως -0,22)
	τιμή p	--	<0,0001

Το N είναι ο αριθμός ασθενών.

(α) Οι τιμές p για τη λουρασιδόνη έναντι εικονικού φαρμάκου προσαρμόστηκαν για πολλαπλές συγκρίσεις.

(β) Οι δόσεις λουρασιδόνης των 18,5, 37, 55,5, 74 mg είναι ισοδύναμες με 20, 40, 60 και 80 ποσότητες υδροχλωρικής λουρασιδόνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λουρασιδόνη φθάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό σε 1-3 ώρες περίπου.

Σε μελέτες για την επίδραση της τροφής, οι μέσες τιμές των C_{max} και AUC για τη λουρασιδόνη αυξήθηκαν περίπου κατά 2-3 φορές και 1,5-2 φορές αντίστοιχα, όταν αυτή χορηγήθηκε με τροφή συγκριτικά με τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν σε συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Ύστερα από χορήγηση 37 mg λουρασιδόνης, ο μέσος κατά προσέγγιση εμφανής όγκος κατανομής ήταν 6000 L. Η λουρασιδόνη παρουσιάζει υψηλή δέσμευση (~99%) με πρωτεΐνες ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η λουρασιδόνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Οι κύριες οδοί βιομετασχηματισμού είναι η οξειδωτική N-απαλκλίωση, η υδροξυλίωση του δακτυλίου νορβορνάνης και η S-οξειδωση.

Η λουρασιδόνη μεταβολίζεται σε δύο δραστικούς μεταβολίτες (ID-14283 και ID-14326) και δύο μη δραστικούς μεταβολίτες (ID-20219 και ID-20220). Η λουρασιδόνη και οι μεταβολίτες της, ID-14283, ID-14326, ID-20219 και ID-20220, αντιστοιχούν σε περίπου 11,4, 4,1, 0,4, 24 και 11% αντίστοιχα, της ραδιενέργειας στον ορό, αντίστοιχα.

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που ευθύνεται για τον μεταβολισμό του δραστικού μεταβολίτη

ID-14283. Και η λουρασιδόνη και ο δραστικός της μεταβολίτης ID-14283 συμβάλλουν στη φαρμακοδυναμική δράση στους ντοπαμινεργικούς και στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς.

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες, η λουρασιδόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των ενζύμων CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP2E1.

In vitro, η λουρασιδόνη απέδειξε όχι άμεση ή ασθενή αναστολή (άμεση ή χρονοεξαρτώμενη) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η λουρασιδόνη δεν αναμένεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1. Για τη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος, βλ. παράγραφο 4.5.

Η λουρασιδόνη είναι ένα υπόστρωμα *in vitro* για τους μεταφορείς απομάκρυνσης φαρμάκων, P-gp και BCRP. Η λουρασιδόνη δεν υπόκειται σε απορρόφηση με ενεργό μεταφορά από τα OATP1B1 ή OATP1B3.

Η λουρασιδόνη είναι αναστολέας των P-gp, BCRP και OCT1 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5). Η λουρασιδόνη δεν αναμένεται να έχει κλινικώς σημαντικό δυναμικό αναστολής των μεταφορέων, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ή BSEP με βάση *in vitro* στοιχεία.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση της λουρασιδόνης, ο χρόνος ημιζωής της αποβολής ήταν 20-40 ώρες. Ύστερα από χορήγηση ραδιοεπισημασμένης δόσης από το στόμα, περίπου το 67% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 19% στα ούρα. Τα ούρα αποτελούνταν κυρίως από έναν αριθμό μεταβολιτών με ελάχιστη νεφρική απέκκριση της μητρικής ένωσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης είναι ανάλογη της δόσης με μια συνολική ημερήσια δόση 18,5 mg έως 148 mg. Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν μέσα σε 7 ημέρες από την έναρξη της λουρασιδόνης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών:

Ηλικιωμένα άτομα

Περιορισμένα δεδομένα έχουν συλλεχθεί σε υγιή υποκείμενα ηλικίας ≥ 65 ετών. Από τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί, επιτεύχθηκε παρόμοια έκθεση συγκριτικά με υποκείμενα ηλικίας < 65 ετών. Ωστόσο, αύξηση της έκθεσης σε ηλικιωμένα υποκείμενα μπορεί να αναμένεται για ασθενείς, εάν αυτοί έχουν νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης στον ορό αυξάνονται σε υγιή υποκείμενα με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού A, B και C κατά Child-Pugh με αύξηση της έκθεσης κατά 1,5-, 1,7- και 3 φορές, αντίστοιχα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι συγκεντρώσεις της λουρασιδόνης στον ορό αυξάνονται σε υγιή υποκείμενα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με αύξηση της έκθεσης κατά 1,5, 1,9 και 2,0 φορές, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ESRD ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$) δεν έχουν ερευνηθεί.

Φύλο

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Φυλή

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Σημειώθηκε ότι οι Ασιάτες ασθενείς εμφάνισαν κατά 1,5 φορά αύξηση της έκθεσης στη λουρασιδόνη συγκριτικά με τους Καυκάσιους ασθενείς.

Κάπνισμα

Σύμφωνα με *in vitro* μελέτες που χρησιμοποιούσαν ένζυμα ανθρώπινου ήπατος, η λουρασιδόνη δεν είναι υπόστρωμα του CYP1A2. Επομένως, το κάπνισμα δεν πρέπει να έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς διερευνήθηκε σε 49 παιδιά ηλικίας 6-12 ετών και σε 56 εφήβους ηλικίας 13-17 ετών. Η λουρασιδόνη χορηγήθηκε ως λουρασιδόνη υδροχλωρική σε ημερήσιες δόσεις των 20, 40, 80, 120 mg (6-7 ετών) ή 160 mg (10-17 ετών μόνο) για 7 ημέρες. Δεν υπήρχε σαφής συσχέτιση ανάμεσα στην αποκτηθείσα έκθεση στο πλάσμα και στην ηλικία ή στο σωματικό βάρος. Η φαρμακοκινητική της λουρασιδόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών ήταν γενικά συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Τα σημαντικότερα ευρήματα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης για τη λουρασιδόνη ήταν κεντρικώς επαγόμενες ενδοκρινικές μεταβολές που οφείλονταν σε αυξήσεις της προλακτίνης ορού σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης του ορού σε μακροχρόνιες μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε θηλυκούς αρουραίους συσχετίστηκαν με επιδράσεις στα οστά, τα επινεφρίδια και τους αναπαραγωγικούς ιστούς. Σε μια μακροχρόνια μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους, τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης στον ορό συσχετίστηκαν με επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς αρσενικών και θηλυκών.

Σε αρουραίους, η λουρασιδόνη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγή αρσενικών και θηλυκών σε από του στόματος δόσεις 150 και 0,1 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής, αντίστοιχα, ή στην πρώιμη εμβρυονική ανάπτυξη σε μια από του στόματος δόση 15 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής.

Μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένο οιστρικό κύκλο και καθυστερημένη συνουσία με $\geq 1,5$ mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής, ενώ μειώθηκαν οι δείκτες συνουσίας και γονιμότητας και οι αριθμοί ωχρών σωματίων, εμφυτεύσεων και ζωντανών εμβρύων με τα 150 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν εξαιτίας της υπερπρολακτιναιμίας ύστερα από τη θεραπεία με λουρασιδόνη, επηρεάζοντας τον οιστρικό κύκλο και τη σεξουαλική συμπεριφορά καθώς και τη διατήρηση του ωχρού σωματίου των θηλυκών αρουραίων, οδηγώντας σε μείωση της εμφύτευσης και του αριθμού των ζωντανών εμβρύων. Αυτές οι σχετιζόμενες με την προλακτίνη επιδράσεις δεν θεωρούνται σχετικές με την ανθρώπινη αναπαραγωγή.

Μία εφάπαξ δόση λουρασιδόνης υδροχλωρικής 10 mg/kg σε αρουραίους που κυοφορούσαν είχε ως αποτέλεσμα έκθεση του εμβρύου. Σε μια μελέτη εύρεσης εύρους δόσης σε αρουραίους που κυοφορούσαν, η δόση 150 mg/kg/ημέρα λουρασιδόνης υδροχλωρικής προκάλεσε καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου χωρίς σημεία τερατογένεσης. Η λουρασιδόνη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε αρουραίους ή κουνέλια σε έκθεση παρόμοια με ή κάτω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους (148 mg λουρασιδόνης).

Η λουρασιδόνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα των αρουραίων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Η λουρασιδόνη δεν έδειξε γονοτοξικότητα σε μια ομάδα εξετάσεων. Όγκοι στους μαστικούς αδένες ή/και στην υπόφυση παρατηρήθηκαν σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντίκια και αρουραίους και οφείλονταν κατά πάσα πιθανότητα στα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης στο αίμα. Αυτά τα ευρήματα είναι συχνά σε τρωκτικά που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα με δράση αποκλεισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 και θεωρούνται ειδικά για τρωκτικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Μαννιτόλη (E 421)

Άμυλο, προζελατινοποιημένο

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E 468)

Υπρομελλόζη 2910 (E 464)

Μαγνήσιο στεατικό (E 470b)

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη 2910 (E 464)

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Οξείδιο σιδήρου, Κίτρινο (E 172)

Ινδικοτίνη (E 132)

Κηρός καρναούβης (E 903)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οι συσκευασίες περιέχουν δισκία 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ή 98 x 1 σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου με διάτρηση ανά μονάδα δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Viale Amelia 70, 00181
Rome - Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/913/015-021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN), Ιταλία

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**
Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 18,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λουρασιδόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική (ισοδύναμη με 18,6 mg λουρασιδόνης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/913/001 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/002 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/003 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/004 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/005 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/006 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/007 98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Latuda 18,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ
ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 18,5 mg δισκία
λουρασιδόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 37 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λουρασιδόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική (ισοδύναμη με 37,2 mg λουρασιδόνης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/913/008 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/009 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/010 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/011 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/012 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/013 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/014 98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Latuda 37 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 37 mg δισκία
λουρασιδόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 74 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λουρασιδόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική (ισοδύναμη με 74,5 mg λουρασιδόνης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/913/015 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/016 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/017 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/018 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/019 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/020 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/913/021 98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Latuda 74 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ
ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Latuda 74 mg δισκία
λουρασιδόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Latuda 18,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Latuda 37 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Latuda 74 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

λουρασιδόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Latuda και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Latuda
3. Πώς να πάρετε το Latuda
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Latuda
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Latuda και ποια είναι η χρήση του

Το Latuda περιέχει τη δραστική ουσία λουρασιδόνη και ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιψυχωσικά. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω. Η λουρασιδόνη δρα αποκλείοντας υποδοχείς στον εγκέφαλο με τους οποίους συνδέονται οι ουσίες ντοπαμίνη και σεροτονίνη. Η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη είναι νευροδιαβιβαστές (ουσίες που επιτρέπουν στα νευρικά κύτταρα να επικοινωνούν το ένα με το άλλο) που εμπλέκονται στα συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Αποκλείοντας τους υποδοχείς τους, η λουρασιδόνη βοηθάει στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου, περιορίζοντας τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας.

Η σχιζοφρένεια είναι μια διαταραχή κατά την οποία ο ασθενής ακούει πράγματα, βλέπει ή αισθάνεται πράγματα που δεν υπάρχουν, έχει εσφαλμένες πεποιθήσεις, ασυνήθιστη καχυποψία, αντικοινωνικότητα, ασυνάρτητο λόγο και συμπεριφορά και συναισθηματική επιπεδοποίηση. Τα άτομα με αυτήν τη διαταραχή μπορεί επίσης να αισθάνονται κατάθλιψη, άγχος, ενοχή ή ένταση. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Latuda

Μην πάρετε το Latuda:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λουρασιδόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν το επίπεδο της λουρασιδόνης στο αίμα σας, όπως:
 - φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη (εκτός από τη μορφή σαμπουάν), ποσακοναζόλη ή βορικοναζόλη
 - φάρμακα για λοιμώξεις, όπως τα αντιβιοτικά κλαριθρομυκίνη ή τελθρομυκίνη

- φάρμακα για λοιμώξεις HIV, όπως κομπισιστάτη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη και σακουίναβίρη
- μπόσεπρεβίρη και τελαπρεβίρη (φάρμακα για χρόνια ηπατίτιδα)
- νεφαζοδόνη (φάρμακο για την κατάθλιψη)
- ριφαμπικίνη (φάρμακο για τη φυματίωση)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη (φάρμακα για επιληπτικούς σπασμούς)
- βότανο του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) (φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μπορεί να περάσουν αρκετές ημέρες ή ακόμη και εβδομάδες πριν αυτό το φάρμακο να έχει πλήρη δράση. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε απορίες σχετικά με αυτό το φάρμακο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο ή στη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά εάν έχετε:

- Αυτοκτονικές σκέψεις ή συμπεριφορά
- νόσο του Πάρκινσον ή άνοια
- διαγνωστεί στο παρελθόν με πάθηση της οποίας τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υψηλή θερμοκρασία και μυϊκή δυσκαμψία (γνωστή επίσης ως νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο) ή αν έχετε ποτέ εμφανίσει ακαμψία, τρόμο ή κινητικά προβλήματα (εξωπυραμιδικά συμπτώματα) ή παθολογικές κινήσεις της γλώσσας ή του προσώπου (βραδυκινησία). Πρέπει να γνωρίζετε ότι αυτές οι καταστάσεις μπορεί να προκληθούν από αυτό το φάρμακο
- καρδιοπάθεια ή ακολουθείτε αγωγή για καρδιοπάθεια που σας καθιστά επιρρεπή σε χαμηλή πίεση του αίματος ή έχετε οικογενειακό ιστορικό ακανόνιστου καρδιακού σφυγμού (συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT)
- ιστορικό επιληπτικών σπασμών (παροξυσμών) ή επιληψίας
- ιστορικό θρόμβων αίματος ή εάν κάποιος στην οικογένειά σας έχει ιστορικό θρόμβων αίματος, καθώς τα φάρμακα για τη σχιζοφρένεια έχουν συσχετιστεί με το σχηματισμό θρόμβων αίματος
- διογκωμένοι μαστοί στους άνδρες (γυναικομαστία), γαλακτώδεις εκκρίσεις από τις θηλές (γαλακτόρροια), απουσία εμμηνόρροιας (αμηνόρροια) ή στητική δυσλειτουργία
- διαβήτη ή είστε επιρρεπείς στο διαβήτη
- μειωμένη νεφρική λειτουργία
- μειωμένη ηπατική λειτουργία
- αύξηση του βάρους σας
- πτώση της πίεσης του αίματος μόλις σηκώνεστε όρθιος/α που μπορεί να προκαλέσει λιποθυμία.

Εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις παθήσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό σας καθώς μπορεί να θέλει να προσαρμόσει τη δόση σας, να σας παρακολουθήσει πιο στενά ή να διακόψει τη θεραπεία με το Latuda.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων για τους ασθενείς αυτούς.

Άλλα φάρμακα και Latuda

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό εάν παίρνετε:

- οποιαδήποτε φάρμακα που επίσης δρουν στον εγκέφαλο, καθώς οι επιδράσεις τους μπορεί να ενισχύσουν αρνητικά τις επιδράσεις του Latuda στον εγκέφαλό σας
- φάρμακα που ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να ελαττώσει την αρτηριακή πίεση
- φάρμακα για τη νόσο του Πάρκινσον και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (π.χ. λεβοντόπα), καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να μειώσει τη δράση τους
- φάρμακα που περιέχουν παράγωγα αλκαλοειδών της ερυσιβόδους όλυρας (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών) και άλλα φάρμακα, όπως η τερφεναδίνη και η αστεμιζόλη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πυρετού εκ χόρτου και άλλων αλλεργικών

καταστάσεων), η σισαπρίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των πεπτικών διαταραχών), η πιμοζίδη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχιατρικών ασθενειών), η κινιδίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιοπαθειών), η μπεπριδύλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου στο στήθος).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, επειδή ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να αλλάξει τη δόση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Latuda.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν το επίπεδο της λουρασιδόνης στο αίμα σας:

- διλτιαζέμη (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος)
- ερυθρομυκίνη (για τη θεραπεία λοιμώξεων)
- φλουκοναζόλη (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- βεραπαμίλη (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος ή του πόνου στο στήθος)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν το επίπεδο της λουρασιδόνης στο αίμα σας:

- αμπρεναβίρη, εφραβιρένζη, ετραβιρίνη (για τη θεραπεία λοίμωξης HIV)
- απρεπιάντη (για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου)
- αρμοδαφινίλη, μοδαφινίλη (για τη θεραπεία της υπνηλίας)
- μποςεντάνη (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος ή των ελκών των δακτύλων)
- ναφκιλίνη (για τη θεραπεία λοιμώξεων)
- πρεδνιζόνη (για τη θεραπεία φλεγμονώδους νόσου)
- ρουφινamidη (για τη θεραπεία των επιληπτικών σπασμών)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα καθώς ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση Latuda που λαμβάνετε.

Το Latuda με τροφή, ποτό και οινόπνευματώδη

Το οινόπνευμα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το οινόπνευμα θα έχει προσθετική αρνητική επίδραση.

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Το γκρέιπφρουτ μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο στη διάρκεια της κύησης εκτός εάν αυτό έχει συμφωνηθεί με τον γιατρό σας.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι το πιθανό όφελος της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το αγέννητο μωρό, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί στενά το μωρό σας μετά τη γέννηση. Αυτό θα γίνει επειδή μπορεί να εκδηλωθούν τα παρακάτω συμπτώματα στα νεογνήτα μητέρων που έχουν λάβει λουρασιδόνη το τελευταίο τρίμηνο (τους τελευταίους τρεις μήνες) της εγκυμοσύνης τους:

- σπασμωδικές κινήσεις, μυϊκή ακαμψία ή/και αδυναμία, υπνηλία, ανησυχία, αναπνευστικά προβλήματα και δυσκολία στην πρόσληψη τροφής.

Εάν το μωρό σας αναπτύξει οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Είναι άγνωστο εάν η λουρασιδόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θηλάζετε ή αν σκοπεύετε να θηλάσετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Υπνηλία, ζάλη και προβλήματα όρασης μπορεί να εκδηλωθούν στη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να καταλάβετε ότι αυτό το φάρμακο δεν σας επηρεάζει με αρνητικό τρόπο.

3. Πώς να πάρετε το Latuda

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η δόση σας θα αποφασίζεται από τον γιατρό σας και μπορεί να εξαρτάται από το:

- πόσο καλά ανταποκρίνεστε σε μια δόση
- εάν παίρνετε μερικά άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 2, Άλλα φάρμακα και Latuda)
- έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 37 mg μία φορά την ημέρα.

Η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί από τον γιατρό σας εντός του εύρους δόσης από 18,5 mg έως 148 mg μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 148 mg μία φορά την ημέρα.

Καταπίνετε το(τα) δισκίο(α) σας ολόκληρο(α) με νερό για να καλύψετε την πικρή γεύση. Πρέπει να παίρνετε τη δόση σας τακτικά κάθε μέρα την ίδια ώρα της ημέρας, ώστε να είναι ευκολότερο να το θυμάστε. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με φαγητό ή αμέσως μετά το φαγητό, επειδή αυτό βοηθάει το σώμα να απορροφά το φάρμακο και επιτρέπει την καλύτερη δράση του φαρμάκου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Latuda από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Μπορεί να εκδηλώσετε υπνηλία, κόπωση, ανώμαλες σωματικές κινήσεις, προβλήματα με τη στάση και τη βιάδιση, ζάλη από τη χαμηλή πίεση του αίματος και ανώμαλους καρδιακούς παλμούς.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Latuda

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση σας την ημέρα μετά τη δόση που ξεχάσατε. Εάν ξεχάσετε να πάρετε δύο ή περισσότερες δόσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Latuda

Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, η δράση του φαρμάκου θα χαθεί. Δεν πρέπει να διακόψετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το υποδείξει ο γιατρός σας, καθώς τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, **αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή:**

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως πυρετό, πρήξιμο στο στόμα, στο πρόσωπο, στα χείλη ή στη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, κνησμό, δερματικό εξάνθημα και μερικές φορές πτώση της πίεσης του αίματος. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται σπάνια (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1000 άτομα).

- Ένα σοβαρό φυσαλιδώδες εξάνθημα που επηρεάζει το δέρμα, το στόμα, τους οφθαλμούς και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson)
- Πυρετό, εφίδρωση, μυϊκή δυσκαμψία και μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας κατάστασης γνωστής ως νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται σπάνια (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1000 άτομα).
- Θρόμβοι αίματος στις φλέβες, ιδίως στα πόδια (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οίδημα, πόνο και κοκκινίλα στα πόδια), που μπορεί να μεταφερθούν διαμέσου των αιμοφόρων αγγείων προς τους πνεύμονες προκαλώντας πόνο στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.

Μπορεί επίσης να εμφανιστούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα ανησυχίας και αδυναμία να καθίσει κανείς ακίνητος
- υπνηλία.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Παρκινσονισμός: Πρόκειται για ιατρικό όρο που περιγράφει πολλά συμπτώματα που περιλαμβάνουν αύξηση της έκκρισης του σιέλου ή υδαρές στόμα, ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα, αντανακλαστικές κινήσεις κατά το λύγισμα των μελών, αργές, μειωμένες ή διαταραγμένες κινήσεις σώματος, ανέκφραστο πρόσωπο, μυϊκή ακαμψία, πλάγια κάμψη του αυχένα, σκληρούς μύες, μικρά, συρόμενα ή βιαστικά βήματα και απώλεια φυσιολογικών κινήσεων των βραχιόνων κατά τη βάδιση, επίμονη σύγκλειση των βλεφάρων ως αντίδραση σε ελαφρύ χτύπημα στο μέτωπο (μη φυσιολογικό αντανακλαστικό)
- προβλήματα λόγου, ασυνήθιστες κινήσεις μυών, ένα σύνολο συμπτωμάτων που είναι γνωστά ως εξωπυραμδικά συμπτώματα (ΕΠΣ), τα οποία συνήθως περιλαμβάνουν ασυνήθιστες, άσκοπες, ακούσιες μυϊκές κινήσεις.
- ζαλάδα
- μυϊκοί σπασμοί και ακαμψία
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετος (αδιαθεσία)
- εξάνθημα και κνησμός
- δυσπεψία
- ξηροστομία ή υπερβολικό σάλιο
- κοιλιακό άλγος
- δυσκολία στον ύπνο, κόπωση, ανησυχία και άγχος
- αύξηση βάρους
- αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (ενζύμου στους μυς) που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- αύξηση της κρεατινίνης (δείκτη της νεφρικής λειτουργίας) που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μπερδεμένος λόγος
- εφιάλτες
- μυϊκοί πόνοι
- πόνοι στις αρθρώσεις
- προβλήματα βάδισης
- άκαμπτη στάση
- αυξημένη προλακτίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος (σάκχαρο αίματος), αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων, που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- αυξημένη πίεση του αίματος

- πτώση της πίεσης του αίματος μόλις κανείς σηκώνεται όρθιος που μπορεί να προκαλέσει λιποθυμία
- γρήγορος καρδιακός σφυγμός
- κοινό κρυολόγημα
- έξαψη
- θαμπή όραση
- μειωμένη όρεξη
- εφίδρωση
- πόνος κατά την ούρηση.
- μη ελεγχόμενες κινήσεις του στόματος, της γλώσσας και των άκρων (όψιμη δυσκινησία)
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και σύγχυση, μυϊκό σπασμό, επιληπτικές κρίσεις και κώμα (υπονατριάμια).
- έλλειψη ενέργειας (λήθαργος)
- αέρια (μετεωρισμός)
- πόνος στον αυχένα
- πόνος στην πλάτη

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Ραβδομύλωση, η οποία είναι η καταστροφή των μυϊκών ινών που οδηγεί σε απελευθέρωση του περιεχομένου της μυϊκής ίνας (μυοσφαιρίνη) στη κυκλοφορία του αίματος, που εκδηλώνεται ως μυϊκός πόνος, αδιαθεσία, σύγχυση, ανώμαλος καρδιακός ρυθμός και συχνότητα και πιθανώς σκουρόχρωμα ούρα
- αύξηση αριθμού ηωσινοφίλων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων).
- οίδημα κάτω από την επιφάνεια του δέρματος (αγγειοίδημα)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία καταπολεμούν τη λοίμωξη) και ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα οποία μεταφέρουν το οξυγόνο στο σώμα)
- εκούσιος αυτοτραυματισμός
- αιφνίδια αισθήματα άγχους
- διαταραχές ύπνου
- αίσθημα περιστροφής
- επιληπτική κρίση (παροξυσμοί)
- πόνος στο στήθος
- ανώμαλες νευρικές ώσεις στην καρδιά
- αργός καρδιακός ρυθμός
- διάρροια
- δυσκολία στην κατάποση
- ερεθισμός του βλεννογόνου του στομάχου
-
- νεφρική δυσλειτουργία
- τα νεογέννητα μωρά μπορεί να εμφανίσουν τα παρακάτω: ανησυχία, αύξηση ή μείωση του μυϊκού τόνου, τρόμο, υπνηλία, προβλήματα αναπνοής ή διατροφής
- ανώμαλη διόγκωση του στήθους, πόνος στο στήθος, έκκριση γάλακτος από το στήθος
- προβλήματα στύσης
- επώδυνοι έμμηνοι κύκλοι ή απουσία έμμηνων κύκλων
- αιφνίδιος θάνατος που σχετίζεται με καρδιοπάθεια.

Σε ηλικιωμένα άτομα με άνοια, έχει αναφερθεί μικρή αύξηση του αριθμού των θανάτων για ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα για σχιζοφρένεια συγκριτικά με ασθενείς που δεν λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών

χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Latuda

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Latuda

- Η δραστική ουσία είναι η λουρασιδόνη.
Κάθε δισκίο 18,5 mg περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική που ισοδυναμεί με 18,6 mg λουρασιδόνης.
Κάθε δισκίο 37 mg περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική που ισοδυναμεί με 37,2 mg λουρασιδόνης.
Κάθε δισκίο 74 mg περιέχει λουρασιδόνη υδροχλωρική που ισοδυναμεί με 74,5 mg λουρασιδόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι η μαννιτόλη, το προζελατινοποιημένο άμυλο, η διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, η υπρομελλόζη, το στεατικό μαγνήσιο (E470b), το διοξείδιο του τιτανίου (E171), η πολυαιθυλενογλυκόλη, το κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) (περιέχεται στα δισκία 74 mg), η ινδοκωτίνη (E132) (περιέχεται στα δισκία 74 mg) και ο κηρός καρναούβης (E903).

Εμφάνιση του Latuda και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα Latuda 18,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο στρογγυλά δισκία που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "LA".
- Τα Latuda 37 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο στρογγυλά δισκία που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη "LB".
- Τα Latuda 74 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, οβάλ δισκία, χρώματος απαλού πράσινου, με χαραγμένη την ένδειξη "LD".

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Latuda διατίθενται σε μεγέθη συσκευασίας που περιέχουν 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ή 98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου με διάτρηση ανά μονάδα δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100
Ancona (AN), Ιταλία

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus,
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

<p>België/ Belgique/ Belgien Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>Lithuania/ Lietuva Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>
<p>Bulgaria/ България Анджелини Фарма България ЕООД бул. Асен Йорданов 10 София 1592 Тел.: + 359 2 975 1395 office@angelini.bg</p>	<p>Luxembourg/ Luxemburg Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>
<p>Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. Páteřní 1216/7 635 00 Brno, CZ Tel: + 420 546 123 111 info@angelini.cz</p>	<p>Hungary/ Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft Dayka Gábor u. 3., 214-215. számú iroda H-1118 Budapest Tel: + 36 1 336 1614 office@angelini.hu</p>
<p>Denmark/ Danmark Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>Malta Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>
<p>Germany/ Deutschland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>Netherlands/ Nederland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>

<p>Estonia/ Eesti Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>Norway/ Norge Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>
<p>Greece/ Ελλάδα ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας GR-14564 Νέα Κηφισιά Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr</p>	<p>Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH Brigittenauer Lände 50-54 1200 Wien Tel: + 43 5 9606 0 office@angelini.at</p>
<p>Spain/ España Angelini Farmacéutica S.A. C. Osi, 7 E-08034 Barcelona Tel: + 34 93 253 45 00</p>	<p>Poland/ Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Podleśna 83 05-552 Łazy Tel.: + 48 22 70 28 200 angelini@angelini.pl</p>
<p>France Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>Portugal Angelini Farmacêutica, Lda Rua João Chagas, 53, Piso 3 1499-040 Cruz Quebrada- Dafundo Tel: + 351 21 414 8300 apoio.utente@angelini.pt</p>
<p>Croatia/ Hrvatska Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Viale Amelia 70, 00181 Rim - Italia Tel: + 39 06 78 0531</p>	<p>Romania/ România Angelini Pharmaceuticals România SRL Str. Carol Davila, Nr. 9, Sector 5 RO-București 050451 Tel: + 40 21 331 6767 office@angelini.ro</p>
<p>Ireland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>Slovenia/ Slovenija Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Viale Amelia 70, 00181 Rim - Italia Tel: + 39 06 78 0531</p>
<p>Iceland/ Ísland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>Slovak republic/ Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. Júnová 33 SK-831 01 Bratislava Tel: + 421 2 59 207 320 office@angelini.sk</p>

<p>Italy/ Italia Angelini S.p.A Viale Amelia 70 I-00181 Roma Tel: + 39 06 78 0531</p>	<p>Suomi/ Finland Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>
<p>Cyprus/Κύπρος ANGELINI PHARMA HELLAS ABEE ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Αχαΐας 4 & Τροιζηνίας GR-14564 Νέα Κηφισιά Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr</p>	<p>Sweden/ Sverige Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>
<p>Latvia/ Latvija Sunovion Pharmaceuticals Netherlands B.V. Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam, Netherlands med.infoeu@sunovion.com</p>	<p>United Kingdom Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Tel: +44 (0) 207 821 2899</p>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις **MM/EEEE**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.