

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lurasidone Accord 18,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lurasidone Accord 37 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lurasidone Accord 74 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lurasidone Accord 18,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 18,62 mg:aa lurasidonia.

Lurasidone Accord 37 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 37,24 mg:aa lurasidonia.

Lurasidone Accord 74 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lurasidonihydrokloridia määrän, joka vastaa 74,49 mg:aa lurasidonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 18,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30,00 mg mannitolia

Yksi 37 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60,00 mg mannitolia

Yksi 74 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120,00 mg mannitolia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Lurasidone Accord 18,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai melkein valkoisia kalvopäällysteisiä, halkaisijaltaan 6 mm:n kokoisia pyöreitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”LL” ja toinen puoli on sileä.

Lurasidone Accord 37 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valkoisia tai melkein valkoisia kalvopäällysteisiä, halkaisijaltaan 8 mm:n kokoisia pyöreitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”LI” ja toinen puoli on sileä.

Lurasidone Accord 74 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanvihreitä tai vihreitä kalvopäällysteisiä, 12 x 7 mm:n kokoisia soikeita tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu ”LH” ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lurasidone Accord on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (≥ 13-vuotiaiden) skitsofrenian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuispotilaat

Suosittelut aloitusannokset on 37 mg lurasidonia kerran vuorokaudessa. Aloitusannoksen titraus ei ole tarpeen. Valmiste on tehokas 37–148 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa otettuna. Annoksen suurentamisen pitää perustua lääkärin arvioon ja havaittuun kliiniseen vasteeseen. Suurin vuorokausiannos ei saa ylittää 148 mg:aa.

Jos potilaan kerran vuorokaudessa käyttämä annos on ollut suurempi kuin 111 mg ja hän keskeyttää hoidon yli 3 päiväksi, käyttöä jatketaan 111 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. Annos titrataan siitä suuremmaksi, kunnes se on optimaalinen. Jos potilas käyttää muuta annosta, hän voi jatkaa käyttöä tauon jälkeen aiemmalla annoksella, eikä annoksen säätämistä tarvita.

Pediatriset potilaat

Suosittelut aloitusannokset on 37 mg lurasidonia kerran vuorokaudessa. Aloitusannoksen titraus ei ole tarpeen. Valmiste on tehokas 37–74 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa otettuna. Annoksen suurentamisen pitää perustua lääkärin arvioon ja havaittuun kliiniseen vasteeseen. Suurin vuorokausiannos ei saa ylittää 74 mg:aa. Lapsille lurasidonia määräävän henkilön tulee olla lastenpsykiatrian asiantuntija.

Annoksen muuttaminen yhteisvaikutusten takia

Suosittelut aloitusannokset on 18,5 mg, eikä lurasidonin suurin vuorokausiannos saa ylittää 74 mg:aa, kun valmistetta käytetään yhdessä kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Lurasidoniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen, kun valmistetta käytetään yhdessä heikkojen ja kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa (ks. kohta 4.5). Vahvojen CYP3A4:n estäjien ja -induktorien käyttö, ks. kohta 4.3.

Psykoosilääkkeestä toiseen vaihtaminen

Eri psykoosilääkkeillä on erilaiset farmakodynaamiset ja farmakokineettiset profiilit. Kun psykoosilääkitys vaihdetaan toiseen, lääketieteellinen seuranta on tarpeen.

Iäkkäät henkilöt

Annossuosittelut iäkkäille potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaalia (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min), ovat samat kuin aikuisille, joiden munuaisten toiminta on normaalia. Koska iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, annos säädetään munuaisten toiminnan tilan mukaan (ks. ”Munuaisten vajaatoiminta” alla).

Suurempien lurasidoniannosten käytöstä iäkkäiden henkilöiden hoidossa on vain vähän tietoja. 148 mg:n annosten käytöstä iäkkäiden henkilöiden hoidossa ei ole tietoja. Varovaisuutta on noudatettava, kun ≥ 65 -vuotiaita potilaita hoidetaan suuremmilla lurasidoniannoksilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Lurasidoniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 15 ja < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD, End Stage Renal Disease) (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), suositeltu aloitusannos on 18,5 mg, eikä suurin vuorokausiannos saa ylittää 74 mg:aa. Lurasidonia saa käyttää ESRD-potilaiden hoitoon vain siinä tapauksessa, että mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit. Jos lääkettä käytetään ESRD-potilaiden hoidossa, kliininen seuranta on suositeltavaa.

Maksan vajaatoiminta

Lurasidoniannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Annoksen muuttamista suositellaan, jos potilaalla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta. Suositeltu aloitusannos on 18,5 mg. Suurin

vuorokausiannos keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei saa ylittää 74 mg:aa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa 37 mg:aa.

Antotapa

Kalvopäällysteiset Lurasidone Accord -tabletit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä.

Jos valmiste otetaan ilman ruokaa, on odotettavissa, että lurasidonipitoisuus on huomattavasti pienempi verrattuna siihen, että valmiste otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Lurasidone Accord -tabletit niellään kokonaisina kitkerän maun peittämiseksi. Lurasidone Accord -tabletit on hyvä ottaa samaan aikaan joka päivä, hoitomyöntyvyyden parantamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nefinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) käyttö (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psykoosilääkityksen aikana potilaan kliinisen tilan parantuminen voi kestää muutamasta päivästä muutamaan viikkoon. Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti tänä aikana.

Suisidaalisuus

Suisidaalinen käyttäytyminen liittyy usein psykoottisiin sairauksiin, ja joissakin tapauksissa siitä on raportoitu psykoosilääkityksen aloittamisen tai vaihtamisen jälkeen. Psykoosilääkehoidon lisäksi riskipotilaiden vointia pitää seurata tarkasti.

Parkinsonin tauti

Jos Parkinsonin tautia sairastaville potilaille määrätään psykoosilääkkeitä, ne saattavat pahentaa Parkinsonin taudin oireita. Lääkärin pitää siis punnita riskit ja hyödyt määrätessään lurasidonia potilaille, joilla on Parkinsonin tauti.

Ekstrapyramidaalioireet (EPS)

Lääkevalmisteisiin, joilla on dopamiinireseptoreiden toimintaa estäviä ominaisuuksia, on liittynyt ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia, kuten jäykkyyttä, vapinaa, kasvojen (naamiomaista) ilmeettömyyttä, dystoniaa, kuolaamista, kyyryasentoa ja kävelyn poikkeavuutta. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla skitsofreniaan sairastuneilla potilailla ekstrapyramidaalioireita ilmeni useammin lurasidonihoidon aikana kuin lumeryhmässä.

Tardiivi dyskinesia

Lääkevalmisteisiin, joilla on dopamiinireseptoreiden toimintaa estäviä ominaisuuksia, on liittynyt tardiivin dyskinesian ilmenemistä. Tardiiville dyskinesialle ovat ominaisia rytmiset, pääasiassa kielen tai kasvojen, pakkoliikkeet. Jos tardiivin dyskinesian oireita ja merkkejä ilmenee, on harkittava kaikkien psykoosilääkkeiden, myös lurasidonin, käytön lopettamista.

Kardiovaskulaariset häiriöt / QT-ajan piteneminen

Sokeritasapainoon liittyviä haittapahtumia, esim. verensokeripitoisuuden suurenemista, on harvoissa tapauksissa raportoitu lurasidonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on diabetes tai diabeteksen puhkeamisen riskitekijöitä.

Ortostaattinen hypotensio / pyörtyminen

Lurasidoni saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota, mahdollisesti sen α 1-adrenergisten reseptorien antagonismista johtuen. Ortostaattisten elintoimintojen seurantaan pitää harkita, jos potilas on altis hypotensiolle.

Yhteisvaikutus greippimehun kanssa

Greippimehun juomista pitää välttää lurasidonihoitoa aikana (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Lurasidone Accord -valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten buprenorfiinin tai muiden opioidien, MAO-estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisen masennuslääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, mikä voi olla hengenvaarallista (ks. kohta 4.5).

Jos valmisteen samanaikainen käyttö muiden serotonergisten lääkkeiden kanssa on kliinisesti perusteltua, potilaan tilaa on syytä seurata tarkkaan erityisesti hoidon aloitusvaiheessa sekä annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita voivat olla mielentilan muutokset, autonomisen hermoston häiriöt, neuromuskulaariset häiriöt ja/tai ruoansulatuselimistön oireilu. Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, tulee harkita oireiden voimakkuudesta riippuen joko annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääke sisältää mannitolia, jolla voi olla lievä laksatiivinen vaikutus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset vaikutukset

Koska lurasidoni vaikuttaa ensisijaisesti keskushermostoon, sitä pitää käyttää varoen yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja alkoholin kanssa.

Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos luradisonia määrätään samanaikaiseen käyttöön sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Näitä ovat esimerkiksi luokan IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, disopyramidi) ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli), jotkut antihistamiinit, jotkut muut psykoosilääkkeet ja jotkut malarialääkkeet (esim. meflokiini).

Käytettäessä Lurasidone Accord -valmistetta samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten buprenorfiinin tai muiden opioidien, MAO-estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai trisyklisen masennuslääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska samanaikainen käyttö lisää mahdollisesti hengenvaarallisen serotoniinioireyhtymän riskiä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset vaikutukset

Lurasidonin käyttöä samanaikaisesti greippimehun kanssa ei ole tutkittu. Greippimehu estää CYP3A4-entsyymiä ja saattaa suurentaa lurasidonin pitoisuutta seerumissa. Greippimehua pitäisi välttää lurasidonihoitoa aikana.

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset lurasidoniin

Lurasidoni ja sen aktiivinen metaboliitti ID-14283 osallistuvat molemmat farmakodynaamisen vaikutuksen syntymiseen dopaminergisissä ja serotonergisissä reseptoreissa. Lurasidoni ja sen aktiivinen metaboliitti ID-14283 metaboloituvat pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta.

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) käyttö samanaikaisesti lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa lisäsi altistumista lurasidonille 9-kertaisesti ja altistumista aktiiviselle metaboliitille ID-14283:lle 6-kertaisesti.

Lurasidonin ja posakonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) antaminen samanaikaisesti johti noin 4–5-kertaiseen lurasidonille altistumiseen. Pitkäkestoinen posakonatsolin vaikutus lurasidonille altistumiseen havaittiin enintään 2–3 viikkoa posakonatsolin samanaikaisen antamisen päätyttyä.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät kohtalaisesti CYP3A4-entsyymiä (esim. diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, verapamiili) saattaa lisätä altistumista lurasidonille. Kohtalaisten CYP3A4:n estäjien arvioidaan johtavan 2–5-kertaiseen altistumiseen CYP3A4:n substraateille.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti diltiatseemin (hitaasti vapautuva lääkemuoto) kanssa, joka on kohtalainen CYP3A4:n estäjä, johti 2,2-kertaiseen lurasidonille altistumiseen ja 2,4-kertaiseen ID-14283:lle altistumiseen (ks. kohta 4.2). Jos käytetään nopeasti vapautuvaa diltiatseemia, altistuminen lurasidonille saattaa olla vielä suurempi.

CYP3A4:n induktorit

Lurasidonin käyttö voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiinin kanssa vähensi lurasidonille altistumista kuudesosaan.

Jos lurasidonia käytetään samanaikaisesti heikkojen (esim. armodafiniili, amprenaviiri, aprepitantti, prednisoni, rufinamidi) tai kohtalaisten (esim. bosentaani, efavirentsi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) CYP3A4:n induktorien kanssa, on odotettavissa, että altistus lurasidonille vähenee alle puoleen. Tämän vaikutuksen odotetaan jatkuvan 2 viikkoa heikkojen tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien käytön lopettamisen jälkeen.

Kun lurasidonia käytetään heikkojen tai kohtalaisten CYP3A4:n induktoreiden kanssa, lurasidonin tehoa pitää seurata huolellisesti, ja annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Kuljettajaproteiinit

Lurasidoni on P-gp:n ja BCRP:n substraatti *in vitro*, ja tämän merkitys *in vivo* on epävarma. Lurasidonin käyttö samanaikaisesti P-gp:n ja BCRP:n estäjien kanssa saattaa lisätä altistumista lurasidonille.

Lurasidonin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti midatsolaamin kanssa, joka on herkkä CYP3A4:n-substraatti, lisäsi < 1,5-kertaisesti midatsolaamille altistumista. Seurantaa suositellaan, kun lurasidonia ja CYP3A4:n substraatteja, joilla tiedetään olevan kapea terapeuttinen alue (esim. astemitsoli, terfenadiini, sisapridi,

pimotsidi, kinidiini, bepridili tai torajyväalkaloidit [ergotamiini, dihydroergotamiini]) käytetään samanaikaisesti.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti digoksiinin (P-gp:n substraatti) kanssa ei lisännyt altistusta digoksiinille ja suurensi C_{max} -arvoa vain vähän (1,3-kertaisesti), ja siksi katsotaan, että lurasidonia voidaan käyttää samanaikaisesti digoksiinin kanssa. Lurasidoni on effluksi-kuljettajaproteiini P-gp:n estäjä *in vitro*, eikä suoliston P-gp:n eston kliinistä merkitystä voida sulkea pois. Lurasidonin ja P-gp:n substraatti dabigatraanieteksiläatin samanaikainen käyttö voi suurentaa dabigatraanin pitoisuuksia plasmassa.

Lurasidoni on effluksi-kuljettajaproteiini BCRP:n estäjä *in vitro*, eikä suoliston BCRP:n eston kliinistä vaikutusta voida sulkea pois. BCRP:n substraattien samanaikainen käyttö voi suurentaa näiden substraattien pitoisuuksia plasmassa.

Lurasidonin käyttö samanaikaisesti litiumin kanssa viittasi siihen, että litiumilla oli kliinisesti merkityksetön vaikutus lurasidonin farmakokinetiikkaan. Siksi lurasidoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun lurasidonia käytetään litiumin kanssa samanaikaisesti. Lurasidoni ei vaikuta litiumpitoisuuksiin.

Kliininen lääkkeiden yhteisvaikutustutkimus, jossa tutkittiin lurasidonin käyttöä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisytablettien (kuten norgestimaatin ja etinyyliestradiolin) kanssa viittasi siihen, että lurasidonilla ei ole kliinisesti tai tilastollisesti merkittäviä vaikutuksia ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan tai SHBG-pitoisuuksiin (sukupuolihormoneja sitova globuliini). Siksi lurasidonia voidaan käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lurasidonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta). Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisille on tuntematon. Lurasidonia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Psykoosilääkkeille (myös lurasidoni) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Lurasidonia erittyi rottien maitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö lurasidoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Lurasidonia käyttävien naisten pitää harkita lapsensa imettämistä vain, jos mahdollinen hoidon hyöty oikeuttaa lapselle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu useita vaikutuksia hedelmällisyyteen, pääasiassa prolaktiinipitoisuuden suurenemiseen liittyen. Näillä vaikutuksilla ei katsota olevan merkitystä ihmisen lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lurasidonilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita pitää varoittaa vaarallisten koneiden, mukaan lukien moottoriajoneuvojen ja polkupyörien, käytöstä siihen asti, että he ovat varmoja siitä, että lurasidoni ei vaikuta heihin haitallisesti (ks. kohta 4.8).

Tieturvallisuudessa on huomioitava, että nuoret, jotka eivät ole vielä riittävän vanhoja ajamaan autoa, saattavat silti ajaa polkupyörällä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lurasidonin turvallisuutta on arvioitu 18,5–148 mg:n annoksilla kliinisissä tutkimuksissa skitsofreniapotilailla, joita on hoidettu enintään 52 viikon ajan, sekä markkinoille tulon jälkeen. Yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 10\%$) olivat akatisia, pahoinvointi ja unettomuus.

Haittavaikutustaulukko

Yhdistettyihin tietoihin perustuvat haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa 1 elinjärjestelmäluokituksen ja -terminologian mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on taulukoitu esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Yhdistettyihin tietoihin perustuvat haittavaikutukset aikuisilla

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Infektiot			Nasofaryngiitti		
Veri ja imukudos			Anemia	Eosinofilia Leukopenia	Neutropenia****
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painonnousu Ruokahalun heikkeneminen	Veren sokeriarvojen suureneminen Hyponatremia		
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Agitaatio Ahdistuneisuus Rauhattomuus	Painajaiset Katatonia Paniikkikohtaus	Suisidaalinen käyttäytyminen	Unihäiriöt****
Hermosto	Akatisia	Uneliaisuus* Parkinsonismi** Heitehuimaus Dystonia*** Dyskinesia	Letargia Dysartria Tardiivi dyskinesia Pyörtyminen Kouristus	Maligni neurolepti-oireyhtymä (NMS) Aivoverenkierto-häiriöt	

Elinjärjestelmä- luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tunte maton
Silmät			Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus		
Sydän		Takykardia	Angina pectoris Ensimmäisen asteen eteis-kammio- katkos Bradykardia		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio Ortostaattinen hypotensio Kuumat aallot Kohonnut verenpaine		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli Oksentelu Ruoansulatus- häiriö Lisääntynyt syljeneritys Suun kuivuminen Ylävatsakipu Vatsavaivat	Ilmavaivat Nielemisvaikeudet Mahakatarri		
Maksa ja sappi			ALAT-arvojen suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina	Liikahikoilu	Angioedeema	Stevens– Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys	Nivelten jäykkyys Lihaskipu Niskakipu	Rabdomyolyysi	
Munuaiset ja virtsatiet		Seerumin kreatiniini- pitoisuuden suureneminen	Dysuria	Munuaisten vajaatoiminta	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeaine- vieroitus- oireyhtymä (katso 4.6)

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat			Veren prolaktiini-pitoisuuden suureneminen Erektiohäiriö Amenorrea Kivuliaat kuukautiset	Rintojen kipu Maidonvuoto	Rintojen kasvu****
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys	Kävelyhäiriö	Äkkikuolema	
Tutkimukset		Veren kreatiniini-fosfokinaasi-pitoisuuden suureneminen			

*Uneliaisuus kattaa seuraavat häirtavaikutukset: liikaunisuus, liiallinen unen tarve, sedaatio ja uneliaisuus

**Parkinsonismi kattaa seuraavat häirtavaikutukset: bradykinesia, hammasratasilmio, kuolaaminen, ekstrapyramidaalioireet, hypokinesia, lihasjäykkyy s, parkinsonismi, psykomotorinen hidastuminen ja vapina

***Dystonia kattaa seuraavat häirtavaikutukset: dystonia, okulogyryinen kriisi, oromandibulaarinen dystonia, kielen kouristus, kierokaula, leukalukko.

****Häirtavaikutukset todettu faasin 2 ja 3 kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa tutkimuksissa; näiden ilmiöiden esiintyminen on kuitenkin liian vähäistä, jotta esiintymistiheyksiä voitaisiin arvioida.

Taulukko 2: Häirtavaikutukset nuorilla

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Infektiot			Nasofaryngiitti Nuha Ylähengitystieinfektio		
Veri ja imukudos			Neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Endokriiniset häiriöt		Hyperprolaktinemia (mukaan lukien veren prolaktiini-pitoisuuden suureneminen)	Autoimmuuni kilpirauhastulehdus Hyperandrogenismi Kilpirauhasen vajaatoiminta		

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen Ruokahalun kasvu	Hyperinsulinismi		
Psyykkiset häiriöt		Epänormaalit unet Agitaatio Ahdistuneisuus Masennus Unettomuus Psykoottinen häiriö Skitsofrenia Jännitys	Aggressio Apatia Sekavuustila Masentunut mieliala Sekavuustila Kuuloharhat Näköharhat Murha-ajatukset Impulsiivinen käyttäytyminen Alkuvaiheeseen liittyvä unettomuus Libidon heikentyminen Libidon voimistuminen Voimattomuus Muuttunut psyykinen status Pakkoajatukset Paniikkikohtaus Psykomotorinen hyperaktiivisuus Rauhattomuus Unihäiriöt Itsemurha-alttius Terminaalinen unettomuus Epänormaalit ajatukset		
Hermosto	Akatisia Päänsärky Uneliaisuus*	Häiriöt tarkkaavaisuudessa Heitehuimaus Dyskinesia Dystonia*** Parkinsonismi**	Asentohuimaus Dysgeusia Hyperkinesia Muistin heikentyminen Migreeni Parestesia Levottomien jalkojen oireyhtymä Psykomotorinen hyperaktiivisuus Tardiivi dyskinesia Jännityspäänsärky		

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Silmät			Akkommodaatiohäiriö Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin			Hyperakusia		
Sydän		Takykardia	Sydämentykytys Eteislisälyönnit		
Verisuonisto			Ortostaattinen hypotensio Hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Suunielukipu Hengenahdistus		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ummetus Suun kuivuminen Lisääntynyt syljeneritys Oksentelu	Mahavaivat Ylävatsakipu Syljen puuttuminen Ripuli Ruoansulatushäiriö Huulten kuivuminen Hammassärky		
Iho ja ihonalainen kudος		Liikahikoilu	Kaljuus Epänormaali hiusten kasvu Ihottuma Nokkosihottuma		
Luuosto, lihakset ja sidekudos		Lihasykykyys	Nivelkipu Lihaskireys Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys Lihaskipu Raa jakipu Leukakipu		
Munuaiset ja virtsatiet			Billubiinivirtsaisuus Dysuria Virtsaamishäiriö Runasvirtsaisuus Proteiinivirtsaisuus Munuaishäiriö		

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriö	Amenorrea Rintojen kipu Siemensyöksyhäiriö Maidonvuoto Gynekomastia Epäsäännölliset kuukautiset Oligomenorrea Seksuaaliset häiriöt		
Synnyttäiset, familiaaliset ja geneettiset häiriöt			Touretten oireyhtymä		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Väsymys Ärtyneisyys	Paleleminen Kävelyhäiriö Huonovointisuus Sydämeen liittymätön rintakipu Kuume		
Tutkimukset		Veren kreatiini-kinaasi-pitoisuuden suureneminen C-reaktiivisen proteiinipitoisuuden suureneminen Painon lasku Painon nousu	ALAT-arvojen suureneminen Tyreostaattiset vasta-aineet positiivisia ASAT-arvojen suureneminen Veren alkalisin fosfataasin pitoisuuden pieneneminen Veren alkalisin fosfataasin pitoisuuden suureneminen Veren kolesterolipitoisuuden suureneminen Verensokeripitoisuuden suureneminen Veren insuliinipitoisuuden suureneminen Veren testosteronipitoisuuden pieneneminen Veren kilpirauhasta stimuloivan hormonin pitoisuuden suureneminen Veren triglyseridi-		

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
			pitoisuuden suureneminen EKG:n PR-välin lyheneminen Hemoglobiinin määrän pieneneminen HDL-lipoproteiini-pitoisuuden pieneneminen LDL-lipoproteiini-pitoisuuden pieneneminen		
Vammat, myrkytys ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot			Tahallinen yliannostus		

*Uneliaisuus kattaa seuraavat nuorilla havaitut haittavaikutukset: liikaunisuus, liiallinen unen tarve, sedaatio ja uneliaisuus

**Parkinsonismi kattaa seuraavat nuorilla havaitut haittavaikutukset: hammasratasilmä, ekstrapyramidaalioireet, hypokinesia, parkinsonismi ja vapina

***Dystonia kattaa seuraavat nuorilla havaitut haittavaikutukset: dystonia, okulogyryinen kriisi ja kierokaula.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Lurasidonihoidon yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu kliinisesti vakavia ihoreaktioita ja muita yliherkkyysoireita, mm. muutamia Stevens–Johnsonin oireyhtymätapauksia.

Luokan kannalta kiinnostavia haittatapahtumia

Ekstrapyramidaalioireet (EPS): Lyhytkestoisissa kontrolloiduissa aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa raportoitujen ekstrapyramidaalioireisiin kuuluvia haittatapahtumia esiintyi (lukuun ottamatta akatisiaa ja rauhattomuutta) 13,5 % lurasidonilla hoidetuilla potilailla verrattuna 5,8 %:iin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Akatisian esiintymistiheys lurasidonilla hoidetuilla potilailla oli 12,9 % verrattuna 3,0 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lyhytkestoisessa nuoria koskevassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa raportoituja ekstrapyramidaalioireisiin kuuluvia haittatapahtumia esiintyi (lukuun ottamatta akatisiaa) 5,1 % lurasidonilla hoidetuilla potilailla verrattuna 1,8 %:iin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Akatisian esiintymistiheys lurasidonilla hoidetuilla potilailla oli 8,9 % verrattuna 1,8 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Dystonia: Dystonian oireita, pitkittynyttä epänormaalia lihasten supistelua, saattaa ilmetä sille alttiilla potilailla hoidon ensimmäisinä päivinä. Dystonisia oireita ovat mm. niskalihasten kouristukset, jotka joskus etenevät puristavaksi tunteeksi kurkussa, nielemisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja kielen ulostyöntyminen. Vaikka näitä oireita voi esiintyä myös pieniä annoksia käytettäessä, niitä ilmenee useammin ja vakavampina, voimakkaampina ja suuremmilla annoksilla ensimmäisen sukupolven psykoosilääkkeitä käytettäessä. Akuutin dystonian riskin suurenemista havaitaan miehillä ja nuoremmassa ikäryhmässä.

Laskimotukokset: Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoveritulppia ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen hoito

Lurasidonille ei ole spesifistä vastalääkettä, joten asianmukaiset elintoimintoja tukevat toimet on aloitettava ja lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa pitää jatkaa, kunnes potilas toipuu.

Sydämen ja verenkierron toiminnan seuraaminen, kuten jatkuva EKG-seuranta, aloitetaan välittömästi mahdollisten rytmihäiriöiden varalta. Jos rytmihäiriölääkitystä annetaan, disopyramidin, prokaiinamidin ja kinidiinin käyttöön liittyy teoreettinen QT-aikaa pidentävän vaikutuksen riski, kun lääkitystä annetaan potilaille, joilla on akuutti lurasidonin yliannostus. Samoin bretyliumin alfasalpaavat ominaisuudet saattavat voimistaa lurasidonin aiheuttamaa alfasalpausta, jolloin voi aiheutua ongelmallista hypotensiota.

Verenpaineen alenemista ja verenkierron romahtamista on hoidettava asianmukaisin toimenpitein. Adrenaliinia, dopamiinia tai muita beeta-agonistisesti vaikuttavia sympatomimeettejä ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota lurasidonin aiheuttamassa alfasalpauksessa. Jos potilaalla on vaikeita ekstrapyramidaalioireita, hänelle pitää antaa antikolinergisia lääkevalmisteita.

Vatsahuuhtelua (intubaation jälkeen, jos potilas on tajuton) ja lääkehiilen antamista yhdessä laksatiivin kanssa pitää harkita.

Voimakas tajunnan tason aleneminen, kouristuskohtaukset tai pään ja niskan dystoninen reaktio yliannostuksen jälkeen saattaa aiheuttaa aspiraatoriskin oksentelun yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, psykoosilääkkeet. ATC-koodi: N05AE05

Vaikutusmekanismi

Lurasidoni on selektiivinen dopamiinin ja monoamiinin vaikutusten salpaaja. Lurasidoni sitoutuu voimakkaasti dopaminergisiin D2- ja serotonergisiin 5-HT_{2A}- ja 5-HT₇-reseptoreihin. Sitoutumisaffiniteetti D₂-reseptoreihin on 0,994 nM, 5-HT_{2A}-reseptoreihin 0,47 nM ja 5-HT₇-reseptoreihin 0,495 nM. Se salpaa myös α_2c -adrenergisiä reseptoreita (sitoutumisaffiniteetti 10,8 nM) ja α_2a -adrenergisiä reseptoreita (sitoutumisaffiniteetti 40,7 nM). Lurasidoni on myös 5HT-1A-reseptorin (sitoutumisaffiniteetti 6,38 nM) osittainen agonisti. Lurasidoni ei sitoudu histaminergisiin tai muskariinireseptoreihin.

Lurasidonin vähemmän merkittävän aktiivisen metaboliitin (ID-14283) vaikutusmekanismi on samanlainen kuin lurasidonin.

Terveille koehenkilöille annetut 9–74 mg:n lurasidoniannokset saivat aikaan positroniemissiotomografialla havaitun annoksesta riippuvaisen vähenemän 11C-raklopridin (D₂/D₃-reseptorin ligandi) sitoutumisessa caudatumiin, putameniin ja striatumin alaosaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tärkeimmissä kliinisissä tehotutkimuksissa lurasidonia käytettiin 37–148 mg:n annoksina.

Kliininen teho

Lurasidonin teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin viidessä 6-viikkoisessa lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistuneet potilaat täyttivät skitsofrenian kriteerit yhdysvaltalaisen mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöiden diagnoosijärjestelmän DSM:n (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. painos, DSM-IV) mukaan.

Lurasidoniannokset vaihtelivat viidessä tutkimuksessa välillä 37–148 mg kerran vuorokaudessa. Lyhyissä tutkimuksissa ensisijainen tehon päätetapahtuma määriteltiin keskimääräiseksi muutokseksi lähtötilanteesta viikolle 6 positiivisten ja negatiivisten oireiden asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) kokonaispisteissä. Tämä validoitu moniosioinen kartoitus koostuu viidestä tekijästä, joilla arvioidaan positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatusten pirstaleisuutta, hallitsematonta vihamielisyyttä/jännittyneisyyttä ja ahdistusta/masennusta. Lurasidonin teho oli parempi kuin lumelääkkeen faasin 3 tutkimuksissa (ks. Taulukko 2). Lurasidonin ero lumelääkkeeseen verrattuna oli merkittävä jo 4. päivänä. Lisäksi lurasidoni oli tehokkaampi kuin lumelääke ennalta määritetyssä toissijaisessa päätetapahtumassa Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) -asteikolla. Teho vahvistettiin myös toissijaisessa analyysissä, jossa tarkasteltiin hoitovastetta (määritely ≥ 30 %:n vähenemänä lähtötilanteesta PANSS-kokonaispistemäärässä).

Taulukko 3: Skitsofreniatutkimukset aikuisilla: Positiivinen ja negatiivinen skitsofrenianoireyhtymäasteikko (PANSS) kokonaispistemäärä – muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 – Tutkimusten D1050229, D1050231 ja D1050233 MMRM: Intent-to-treat-analyysi

Tutkimus	Lumelääke	Lurasidoniannos (b)				Vaikuttavaa ainetta sisältävä verrokki (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Tutkimus D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna						
Arvio (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-arvo	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Tutkimus D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna						
Arvio (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-arvo	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Tutkimus D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)

Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna						
Arvio (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-arvo	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olantsapiini 15 mg tutkimuksessa D1050231, pitkävaikutteinen ketiapiini (XR) 600 mg tutkimuksessa D1050233. N on koehenkilöiden määrä malliarviota kohden.

(b) Lurasidonin monivertailukorjatut p-arvot lumelääkkeeseen verrattuna. Olantsapiinin ja pitkävaikutteisen ketiapiinin p-arvoja lumelääkkeeseen verrattuna ei monivertailukorjattu.

Lyhytkestoisissa tutkimuksissa ei havaittu johdonmukaista annosvastesuhdetta.

Lurasidonin teho pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa (37–148 mg kerran vuorokaudessa) osoitettiin 12-kuukautisessa yhdenvertaisuustutkimuksessa, jossa sitä verrattiin pitkävaikutteiseen ketiapiiniin (200–800 mg kerran vuorokaudessa). Lurasidoni oli vertailukelpoinen pitkävaikutteisen ketiapiinin kanssa, kun mitattiin skitsofrenian uusiutumiseen kulunutta aikaa. Lurasidoni aiheutti vähäistä painonnousua ja painoindeksin suurenemista lähtötilanteesta 12. kuukauteen (keskiarvo (SD): 0,73 (3,36) kg ja 0,28 (1,17) kg/m²) verrattuna pitkävaikutteiseen ketiapiiniin (1,23 (4,56) kg ja 0,45 (1,63) kg/m²). Kaiken kaikkiaan lurasidonilla oli häviävän pieni vaikutus painoon ja muihin metabolisiin muuttujiin, kuten kokonaiskolesteroli-, triglyseridi- ja verensokeriarvoihin.

Pitkäkestoisessa turvallisuustutkimuksessa kliinisesti vakaassa vaiheessa olevia potilaita hoidettiin 37–111 mg:n lurasidoniannoksilla tai 2–6 mg:n risperidoniannoksilla. Tutkimuksessa relapsin 12 kuukauden aikana saaneiden osuus oli 20 % lurasidonia ja 16 % risperidonia saaneilla potilailla. Tämä ero oli lähellä tilastollista merkitsevyyttä mutta ei saavuttanut sitä.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa, jolla pyrittiin arvioimaan tehon säilymistä, lurasidoni piti oireet hallinnassa ja viivytti skitsofrenian uusiutumista tehokkaammin kuin lumelääke. Kun potilaiden akuutti vaihe oli hoidettu ja tilanne stabiloitu vähintään 12 viikon lurasidonihoitolla, heidät satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti joko jatkamaan lurasidonihoitoa tai saamaan lumelääkettä siihen asti, että skitsofreniaoireet uusiutuivat. Ensisijaisessa analyysissä, jossa tarkasteltiin aikaa, joka kului skitsofreniaoireiden uusiutumiseen, potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen ilman että heidän oireensa uusiutuivat, jätettiin pois analyysistä keskeytyshetkellä. Havaittiin, että lurasidonia saaneilla potilailla kului merkitsevästi pidempi aika uusiutumiseen kuin lumelääkettä saaneilla (p = 0,039). Kaplan-Meier-menettelmällä arviot siitä, kuinka todennäköistä oireiden uusiutuminen on viikolla 28, olivat 42,2 % lurasidoniryhmässä ja 51,2 % lumeryhmässä. Mistä tahansa syystä tapahtuvan tutkimuksen keskeyttämisen todennäköisyys viikolla 28 oli 58,2 % lurasidoniryhmässä ja 69,9 % lumeryhmässä (p = 0,072).

Pediatriset potilaat

Skitsofrenia

Lurasidone Accord -valmisteen teho osoitettiin 6 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli nuoria potilaita (13–17-vuotiaita), jotka täyttivät skitsofrenian kriteerit DSM-IV-TR:n mukaan (N = 326). Potilaat satunnaistettiin saamaan kiinteämääräisesti annosteltua Lurasidone Accord -valmistetta 37 tai 74 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

PANSS-asteikkoa käytettiin psykiatristen merkkien ja oireiden tutkimisen ensisijaisena pisteytysvälineenä. Keskeisenä toissijaisena välineenä käytettiin CGI-S-asteikkoa.

Lurasidone Accord -valmiste ylitti lumelääkkeen tehon PANSS- ja CGI-S-pisteiden vähentämisessä molempien annosteluryhmien kohdalla viikolla 6. 74 mg:n päiväannos ei keskimäärin tuottanut lisähyötyä verrattuna 37 mg:n päiväannokseen.

Ensisijaisen tehon tulokset on ilmoitettu taulukossa 4.

Taulukko 4 Ensisijaisen tehon tulokset (PANSS-kokonaispisteet) - Muutos lähtötilanteesta viikolle 6 –Nuorten skitsofreniatutkimuksen D1050301 MMRM-menetelmällä saadut tulokset: hoitoaikkeen mukainen (Intent-to-treat) analyysijoukko

Tutkittava tilas tosuure	Lumelääke	Lurasidoniannos (a)	
		37 mg	74 mg
Tutkimus D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS, keskimääräinen muutos (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Ero hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna			
Arvio (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-arvo	--	0,0006	0,0008

N on koehenkilöiden määrä malliarviota kohden.

(a) Lurasidonin p-arvot lumelääkkeeseen verrattuna on monivertailukorjattu.

CGI-S-pisteiden parantuneet tulokset viikolla 6 erosivat huomattavasti lumelääkkeestä lurasidonia sekä 74 mg/pvä (-0,42 ± 0,130, korjattu p = 0,0015) että 37 mg/pvä (-0,47 ± 0,130, korjattu p = 0,0008) saaneilla hoitoryhmillä.

104 viikkoa kestävä jatkotutkimus (tutkimus D1050302) suunniteltiin joustavasti annostellun lurasidonin (18,5, 37, 55,5 tai 74 mg/päivä) turvallisuuden, sietokyvyn ja tehokkuuden arvioimiseksi pediatriisilla tutkittavilla, jotka olivat saattaneet loppuun 6 viikon hoitojakson kolmessa edellisessä eri hoitoaiheita koskevassa tutkimuksessa. Seuraavassa esitellään vain niiden 271 tutkittavan tulokset, jotka jatkoivat tutkimuksesta D1050301. Näistä 186 tutkittavaa (68,6 %) sai 52 viikon ajan ja 156 tutkittavaa (57,6 %) 104 viikon ajan joustavasti annosteltua lurasidonia 18,5–74 mg/päivä.

Potilaiden, jotka olivat osallistuneet tutkimukseen D1050301 ennen tätä tutkimusta, keskiarvo (95 %:n luottamusväli) PANSS-kokonaispistemäärässä kaksoissokkolähtötilanteesta viikolla 28 LOCF-menetelmällä oli -26,5 (-28,5; -24,5), viikolla 52 LOCF-menetelmällä -28,2 (-30,2; -26,2) ja viikolla 104 LOCF-menetelmällä / avoimen tutkimuksen jälkeisessä päätetapahtumassa -29,5 (-31,8; -27,3). Keskiarvomuuotos (95 %:n luottamusväli) avoimen tutkimuksen lähtötilanteesta oli viikolla 28 LOCF-menetelmällä -9,2 (-11,1; -7,2), viikolla 52 LOCF-menetelmällä -10,8 (-13,0; -8,7) ja viikolla 104 LOCF-menetelmällä / avoimen tutkimuksen jälkeisessä päätetapahtumassa -12,2 (-14,5; -9,8).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakso

Lurasidonin lyhyen aikavälin tehoa tutkittiin 6 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa oli lapsipotilaita ja nuoria potilaita (10–17-vuotiaita), jotka täyttivät tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön vakavan masennusjakson kriteerit DSM-V:n (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. painos) mukaan tiheäjaksoisena (rapid cycling) tai ei tiheäjaksoisena esiintyvänä, mutta ilman psykoottisia piirteitä (N = 350). Potilaat satunnaistettiin saamaan joustavasti annosteltua lurasidonia 18–74 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

Ensisijaiseksi tehoa mittaavaksi päätetapahtumaksi määriteltiin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 6 lasten masennusasteikon (Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R) kokonaispistemäärässä. Keskeisenä toissijaisena päätetapahtumana oli Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) -asteikon masennuspistemäärä (Depression Score). Näissä päätetapahtumissa tutkitussa kokonaispopulaatiossa havaittiin tilastollisesti merkitsevät erot lurasidonin eduksi lumelääkkeeseen nähden. Ne alkoivat viikolla 2 ja jatkuivat jokaisella tutkimuskäynnillä tutkimuksen päättymiseen saakka. Ensisijaiset ja toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat eivät kuitenkaan täytyneet nuoremmilla potilailla (alle 15-vuotiailla). Vakioitu

muutoksen pienimpien neliösummien (LS)-keskiarvojen ero (95 %:n luottamusväli) hoitojen välillä lähtötilanteesta viikolle 6 LOCF-menetelmällä CDRS-R-asteikon kokonaispistemäärässä oli lurasidoniryhmässä -1,8 (-5,6; 2,0) 10–14-vuotiailla ja -8,6 (-12,4; -4,8) 15–17-vuotiailla potilailla (Taulukko 5).

Lurasidonin turvallisuusprofiili tässä lyhytkestoisessa tutkimuksessa mukana olleilla lapsilla vastaa yleisesti ottaen turvallisuusprofiilia, joka on havaittu hoidettaessa hyväksytyä käyttöaihetta aikuisilla. Yleisimmin esiintyneiden haittavaikutusten esiintymistiheyksissä on kuitenkin havaittu eroja pediatriassa potilailla pahoinvoinnin (hyvin yleinen), ripulin (yleinen) ja ruokahalun heikkenemisen (yleinen) osalta aikuisiin verrattuna (aikuisten esiintymistiheydet yleinen, tuntematon ja melko harvinainen).

Taulukko 5 Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoa koskeva pediatrian tutkimus: Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) -asteikon kokonaispistemäärä ja Clinical Global Impression-Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP-S) -asteikon masennuspistemäärä – Muutos lähtötilanteesta viikolle 6 – tutkimuksen D1050326 MMRM- menetelmällä saadut tulokset: (hoitoaikkeen mukainen (Intent-to-Treat) analyysijoukko

Parametrit	Tutkittava tilastosuure	Lumelääke	Lurasidonin annos 18,5–74 mg (a) (b)
Ensisijainen päätetapahtuma: CDRS-R-kokonaispistemäärä	Lähtötilanteen keskiarvo (SD) LS-keskiarvon muutos (SE) Hoitoero lumelääkkeeseen nähden	N = 170	N = 173
		58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
		-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	arvio (SE; 95 %:n luottamusväli)	--	-5,7 (1,39; -8,4 – -3,0)
	p-arvo	--	< 0,0001
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma: CGI-BP-S-masennuspistemäärä	Lähtötilanteen keskiarvo (SD) LS-keskiarvon muutos (SE) Hoitoero lumelääkkeeseen nähden, arvio (SE; 95 %:n luottamusväli) p-arvo	N = 170	N = 173
		4,5	4,6
		-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
		--	-0,44 (0,112; -0,66 – -0,22)
		--	< 0,0001

N on tutkittavien lukumäärä.

(a) Lurasidonin ja lumelääkkeen vertailun p-arvot korjattiin monivertailuja varten.

(b) Lurasidonin annokset 18,5, 37, 55,5 ja 74 mg vastaavat lurasidonihydrokloridin 20, 40, 60 ja 80 mg:n määriä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lurasidoni saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa noin 1–3 tunnissa.

Ruoan vaikutusta tarkastelleessa tutkimuksessa lurasidonin C_{max} -arvo suureni noin 2–3-kertaiseksi ja AUC-arvo noin 1,5–2-kertaiseksi, kun lääke otettiin ruoan kanssa verrattuna paasto-olosuhteissa havaittuihin arvoihin.

Jakautuminen

37 mg:n lurasidoniannoksen jälkeen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus oli arviolta 6 000 l. Lurasidoni sitoutuu voimakkaasti (~99 %) seerumin proteiineihin.

Biotransformaatio

Lurasidoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Pääasialliset biotransformaatioreitit ovat oksidatiivinen N-dealkylaatio, norbornaanirenkaan hydroksylaatio ja S-oksidaatio.

Lurasidoni metaboloituu kahdeksi aktiiviseksi metaboliitiksi (ID-14283 ja ID-14326) ja kahdeksi ei-aktiiviseksi metaboliitiksi (ID-20219 ja ID-20220). Lurasidoni vastaa noin 11,4 %:a seerumin radioaktiivisuudesta ja sen metaboliitti ID-14283 noin 4,1 %:a, ID-14326 noin 0,4 %:a, ID-20219 noin 24 %:a ja ID-20220 noin 11 %:a.

CYP3A4 on entsyymi, joka pääasiallisesti vastaa aktiivisen metaboliitin ID-14283:n metaboliasta. Lurasidoni ja sen aktiivinen metaboliitti ID-14283 osallistuvat molemmat farmakodynaamisen vaikutuksen syntymiseen dopaminergisissä ja serotonergisissä reseptoreissa.

In vitro -tutkimusten perusteella lurasidoni ei ole CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eikä CYP2E1-entsyymien substraatti.

Lurasidoni ei estänyt *in vitro* sytokromi P450:n (CYP) entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 suoraan tai heikosti (suoraan tai aikasidonnaisesti) (IC₅₀ > 5,9 µM). Näiden tietojen perusteella lurasidonin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP2E1-entsyymien substraatteja. Katso kohdasta 4.5 lisätietoja sellaisten lääkevalmisteiden annostuksesta, jotka ovat CYP3A4-entsyymien substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen alue.

Lurasidoni on effluksi-kuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatti *in vitro*. Kuljettajaproteiinit OATP1B1 tai OATP1B3 eivät vaikuta lurasidonin soluunottoon.

Lurasidoni on P-gp:n, BCRP:n ja OCT1:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5). Lurasidonin ei odoteta estävän OATP1B1-, OATP1B3-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1-, MATE2K- tai BSEP-kuljettajaproteiineja kliinisesti merkittävästi *in vitro* -tietojen perusteella.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika lurasidonin annon jälkeen on 20–40 tuntia. Suun kautta otetusta, radioaktiivisesti merkitystä annoksesta noin 67 % erittyi ulosteeseen ja 19 % virtsaan. Virtsa sisälsi useita metaboliitteja. Kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta oli minimaalista.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lurasidonin farmakokinetiikka on lineaarista, kun käytetään 18,5–148 mg:n kokonaisvuorokausiannosta. Lurasidonin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7 vuorokauden kuluessa lurasidonin käytön aloituksesta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät henkilöt

≥ 65-vuotiaista, terveistä koehenkilöistä on saatu vain vähän tietoa. Kerättyjen tietojen perusteella altistus oli samanlainen kuin < 65-vuotiailla koehenkilöillä. Altistuksen voidaan kuitenkin odottaa olevan suurempaa iäkkäillä potilailla, jos heillä on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Lurasidonin pitoisuudet seerumissa suurenevat henkilöillä, joilla on Child–Pugh-luokan A, B tai C maksan vajaatoiminta. Heillä altistus suurenee 1,5-, 1,7- ja 3-kertaisiksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Lurasidonin pitoisuudet seerumissa suurenevat koehenkilöillä, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Heillä altistus suurenee 1,5-, 1,9- ja 2,0-kertaisiksi. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) ei ole tutkittu.

Sukupuoli

Lurasidonin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä populaatiofarmakokineettisessa analyysissä skitsofreniapotilailla.

Etninen alkuperä

Lurasidonin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja populaatiofarmakokineettisessa analyysissä skitsofreniapotilailla. Todettiin, että aasialaisilla koehenkilöillä oli 1,5-kertaisesti suurempi altistus lurasidonille verrattuna valkoihoisiin.

Tupakointi

Lurasidoni ei ole CYP1A2:n substraatti *in vitro* -tutkimusten perusteella, jossa käytettiin ihmisen maksaentsyymejä; tupakoinnilla ei pitäisi olla sen vuoksi vaikutusta lurasidonin farmakokinetiikkaan.

Pediatriiset potilaat

Lurasidonin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla arvioitiin 47 lapsella (ikä 6–12 vuotta) ja 234 nuorella (ikä 13–17 vuotta). Lurasidonia annettiin lurasidonihydrokloridimuodossa enimmillään 42 vuorokauden ajan, ja vuorokausiannos oli joko 20, 40, 80 tai 120 mg (6–17-vuotiaat) tai 160 mg (10–17-vuotiaat). Saavutetun seerumin lurasidonialtistuksen ja iän tai painon välillä ei ollut selvää korrelaatiota. Lurasidonin farmakokinetiikka 6–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla oli yleisesti ottaen samanlaista kuin farmakokinetiikka aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tärkeimmät havainnot lurasidonin toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa olivat keskushermostovälitteiset endokriiniset muutokset, jotka johtuivat seerumin prolaktiinipitoisuuden suurenemisesta rotilla, koirilla ja apinoilla. Suuriin seerumin prolaktiinipitoisuuksiin pitkäkestoissa toistuvien annosten tutkimuksissa naarasrotilla liittyi luhin, lisämunuaisiin ja lisääntymiskudoksiin kohdistuvia vaikutuksia. Koirilla tehdyssä pitkäaikaisessa toistuvien annosten tutkimuksessa suuriin seerumin prolaktiinipitoisuuksiin liittyi urosten ja naaraiden lisääntymiskudoksiin kohdistuvia muutoksia.

Lurasidonilla ei ollut vaikutusta urosrottien lisääntymiseen, kun käytettiin suun kautta otettavia 150 mg:n lurasidonihydrokloridin vuorokausiannoksia eikä naarasrottien lisääntymiseen, kun käytetty annos oli 0,1 mg/kg lurasidonihydrokloridia vuorokaudessa suun kautta, eikä alkion varhaiskehitykseen, kun käytetty vuorokausiannos oli 15 mg/kg suun kautta.

Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa kiimakierto piteni ja parittelu viivästy, kun käytettiin vuorokausiannosta $\geq 1,5$ mg/kg lurasidonihydrokloridia, kun taas parittelu- ja hedelmällisyysindeksit sekä keltarauhasten, implantaatioiden ja elävien sikiöiden määrät vähenivät käytettäessä vuorokausiannosta 150 mg/kg lurasidonihydrokloridia. Nämä vaikutukset johtuivat lurasidonihoidon aiheuttamasta hyperprolaktinemiasta, ja ne vaikuttivat sekä kiimakiertoon ja parittelukäyttäytymiseen että naarasrottien keltarauhasten säilymiseen. Näiden vaikutusten seurauksena implantaatiot ja elävien sikiöiden määrä vähenivät. Näillä prolaktiiniin liittyvillä vaikutuksilla ei katsota olevan merkitystä ihmisen lisääntymiseen.

Kerta-annos (10 mg/kg) lurasidonihydrokloridia tiineille rotille johti sikiön altistumiseen. Tiineillä rotilla tehdyssä annoksen määritystutkimuksessa 150 mg/kg lurasidonihydrokloridia vuorokaudessa hidasti sikiön kasvua, mutta teratogeenisuutta ei havaittu. Lurasidoni ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, kun altistus oli sama tai vähäisempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (148 mg lurasidonia).

Lopullisessa nuorilla rotilla toteutetussa toksisuustutkimuksessa ei havaittu, että nuorilla eläimillä olisi voimistunutta herkkyyttä lurasidoniin liittyville kehonpainoa, ruuankulutusta tai kliinisiä huomioita koskeville vaikutuksille. Rotissa havaittiin kuitenkin vaikutuksia, joita ilmenee aikuisilla rotilla (kasvun ja kehityksen hidastumista sekä hyperprolaktinemiaa). Hoidon jälkeisellä jaksolla annostuksella ≥ 3 mg/kg/pvä havaittua hyperaktiivisuutta on raportoitu myös muiden D2-reseptorien vastavaikuttajalääkkeiden kohdalla. Aiemmin ≥ 30 mg/kg/pvä -annostuksella hoidettujen nuorten rottien poikasilla havaittiin hieman alemmaa syntymäpainoa sekä kehonpainoa sekä pienempää painonnousua syntymän jälkeisellä jaksolla. Korkeimmalla havaittavia haittavaikutuksia aiheuttamattomalla tasolla 3 mg/kg/pvä lurasidonin ja useimpien metaboliittien pitoisuudet olivat alhaisempia kuin pitoisuudet, joita saatiin käyttämällä suositeltua kliinistä annostusta nuorilla (≥ 13 -vuotiaat).

Lurasidonia erittyi rottien maitoon imetyksen aikana.

Lurasidoni ei ollut genotoksinen testeissä. Rintarauhasen ja/tai aivolisäkkeen kasvaimia havaittiin hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, ja ne johtuvat todennäköisesti veren prolaktiinipitoisuuden suurenemisesta. Nämä havainnot ovat yleisiä jyrsijöillä, joita on hoidettu psykoosilääkkeillä, jotka salpaavat dopamiini D2:ta ja joita pidetään jyrsijä-spesifisinä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Lurasidone Accord 18,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ydin

Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi (E464)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)

Lurasidone Accord 37 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ydin

Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi (E464)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)

Lurasidone Accord 74 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ydin

Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi (E464)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaukset sisältävät 14, 28, 30, 56, 60, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa tai 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 tai 98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

18,5 mg: 41972
37 mg: 41973
74 mg: 41974

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.06.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lurasidone Accord 18,5 mg filmdragerade tabletter
Lurasidone Accord 37 mg filmdragerade tabletter
Lurasidone Accord 74 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lurasidone Accord 18,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 18,62 mg lurasidon.

Lurasidone Accord 37 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 37,24 mg lurasidon.

Lurasidone Accord 74 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller lurasidonhydroklorid motsvarande 74,49 mg lurasidon.

Hjälpämnen med känd effekt

En 18,5 mg filmdragerad tablett innehåller tablett innehåller 30,00 mg mannitol

En 37 mg filmdragerad tablett innehåller tablett innehåller 60,00 mg mannitol

En 74 mg filmdragerad tablett innehåller tablett innehåller 120,00 mg mannitol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lurasidone Accord 18,5 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita filmdragerade runda tabletter präglade med "LL" på ena sidan och släta på den andra sidan, 6 mm i diameter.

Lurasidone Accord 37 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita filmdragerade runda tabletter präglade med "LI" på ena sidan och släta på den andra sidan, 8 mm i diameter

Lurasidone Accord 74 mg filmdragerade tabletter

Blekt gröna till gröna, ovala filmdragerade tabletter präglade med "LH" på ena sidan och släta på andra sidan, storlek 12 mm x 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lurasidone Accord är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna och ungdomar från 13 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxen population

Rekommenderad startdos är 37 mg lurasidon en gång dagligen. Det krävs ingen initial dositering. Lurasidon är effektivt i dosintervallet 37 till 148 mg en gång dagligen. Dosökning ska göras efter bedömning av läkare och baseras på observerat kliniskt behandlingssvar. Den maximala dygnsdosen får inte överstiga 148 mg.

Patienter som står på doser högre än 111 mg en gång dagligen och som gör uppehåll i sin behandling i mer än 3 dagar ska återuppta sin behandling med 111 mg en gång dagligen och därefter titreras upp till optimal dos. Patienter med övrig dosering kan återuppta sin behandling med samma dos som tidigare, utan att dosen behöver titreras upp.

Pediatrisk population

Rekommenderad startdos är 37 mg lurasidon en gång dagligen. Det krävs ingen initial dositering. Lurasidon är effektivt i dosintervallet 37 till 74 mg en gång dagligen. Dosökning ska göras efter bedömning av läkare och baseras på observerat kliniskt behandlingssvar. Den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg. Till barn ska lurasidon förskrivas av en expert inom barnpsykiatri.

Dosjustering på grund av interaktioner

Vid kombination med måttliga CYP3A4-hämmare rekommenderas en startdos på 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg lurasidon en gång dagligen. Det kan vara nödvändigt med dosjustering av lurasidon vid kombination med svaga och måttliga CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5). För starka hämmare och inducerare av CYP3A4 se avsnitt 4.3.

Byte mellan antipsykosläkemedel

Eftersom olika antipsykosläkemedel uppvisar olika farmakodynamiska och farmakokinetiska profiler krävs att läkare övervakar byte till ett annat antipsykosläkemedel då ett sådant byte bedöms vara medicinskt befogat.

Äldre patienter

Dosrekommendationerna för äldre patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance, $CrCl \geq 80$ ml/min) är desamma som för vuxna med normal njurfunktion. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion, kan dock dosjusteringar krävas utifrån deras njurfunktionsstatus (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

Data för äldre personer behandlade med högre doser av lurasidon är begränsade. Det finns inga data tillgängliga gällande äldre personer behandlade med 148 mg lurasidon. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter ≥ 65 år med höga doser av lurasidon.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändigt för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt ($CrCl \geq 30$ och < 50 ml/min) och kraftigt nedsatt njurfunktion ($CrCl > 15$ and < 30 ml/min) samt patienter med terminal njursjukdom (end stage renal disease, ESRD) ($CrCl < 15$ ml/min) är rekommenderad startdos 18,5 mg och den maximala dygnsdosen får inte överstiga 74 mg en gång dagligen. Lurasidon ska inte ges till patienter med ESRD om inte den potentiella nyttan är större än de eventuella riskerna. Klinisk monitorering rekommenderas vid administrering till patienter med ESRD.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Dosjustering rekommenderas vid måttligt (Child-Pugh klass B) och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Rekommenderad startdos är 18,5 mg. Den maximala dygnsdosen för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 74 mg och för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska den inte överstiga 37 mg en gång dagligen.

Administreringssätt

Lurasidone Accord filmdragerade tabletter är avsedda för oral användning och ska tas en gång dagligen tillsammans med måltid.

Om de tas utan mat förväntas exponeringen för lurasidon bli avsevärt lägre jämfört med då de tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Lurasidone Accord-tabletterna ska sväljas hela för att undvika den bittra smaken. Lurasidone Accord-tabletterna ska tas vid samma tidpunkt varje dag för ökad behandlingsföljsamhet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, nefazodon, nefinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*)) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det dröja från några dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienten ska övervakas noggrant under denna period.

Självmondsbenägenhet

Förekomsten av självmondsbeteende tillhör sjukdomsbilden vid psykotiska sjukdomar och har i vissa fall rapporterats i ett tidigt skede efter insättning eller byte av antipsykotisk behandling.

Högriskpatienter ska övervakas noggrant under antipsykotisk behandling.

Parkinsons sjukdom

Om antipsykosläkemedel ges till patienter med Parkinsons sjukdom kan de underliggande Parkinsonsymtomen förvärras. Läkare ska därför väga riskerna mot nyttan när lurasidon förskrivs till patienter med Parkinsons sjukdom.

Extrapyramidala symtom (EPS)

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med extrapyramidala biverkningar som stelhet, tremor, avsaknad av ansiktsuttryck, dystonier, dregling, kutande hållning och onormal gång. I placebokontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med schizofreni observerades ökad förekomst av EPS vid behandling med lurasidon jämfört med placebo.

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med induktion av tardiv dyskinesi, vilket kännetecknas av rytmiska ofrivilliga rörelser, framför allt av tungan och/eller ansiktet. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder, ska utsättning av alla antipsykosläkemedel, däribland lurasidon, övervägas.

Hjärt-kärlsjukdomar/QT-tidsförlängning

Försiktighet ska iaktas när lurasidon förskrivs till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom, hereditet för QT-tidsförlängning, hypokalemi och då det används samtidigt med andra läkemedel som anses förlänga QT-tidsintervallet.

Kramper

Försiktighet bör iaktas då lurasidon ges till patienter som tidigare har drabbats av kramper eller har andra tillstånd som potentiellt kan sänka kramptröskeln.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats förekomma vid behandling med lurasidon. Detta kännetecknas av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och

förhöjda halter av serumkreatinfosfokinase. Ytterligare tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om detta inträffar ska lurasidon sättas ut.

Äldre patienter med demens

Lurasidon har inte undersökts hos äldre patienter med demens.

Total mortalitet

I en meta-analys av 17 kontrollerade kliniska prövningar hade äldre patienter med demens som behandlades med andra antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol, olanzapin och kvetiapin, ökad risk att dö jämfört med placebo.

Cerebrovaskulär händelse

En ungefär 3-faldig ökning av risken för cerebrovaskulära biverkningar har observerats för vissa atypiska antipsykosläkemedel, däribland risperidon, aripiprazol och olanzapin, i randomiserade placebokontrollerade kliniska prövningar för patienter med demens. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykosläkemedel eller andra patientpopulationer. Lurasidon bör användas med försiktighet till äldre patienter med demens med riskfaktorer för stroke.

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid behandling med antipsykosläkemedel. Eftersom patienter som har behandlats med antipsykosläkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med lurasidon och förebyggande åtgärder sättas in.

Hyperprolaktinemi

Lurasidon höjer prolaktinhalterna på grund av den antagonistiska effekten på dopamin D2-receptorer. Patienter ska informeras om tecken och symtom på förhöjt prolaktin, såsom gynekomasti, galaktorré, amenorré och erektil dysfunktion. Patienter ska uppmanas att söka läkarvård om symtom uppträder.

Viktökning

Viktökning har observerats vid användning av atypiska antipsykosläkemedel. Klinisk uppföljning av vikten rekommenderas.

Hyperglykemi

Sällsynta fall av glukosrelaterade biverkningar, t.ex. ökad blodglukos, har rapporterats i kliniska prövningar av lurasidon. Lämplig klinisk uppföljning rekommenderas för patienter med diabetes och patienter med riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus.

Ortostatisk hypotoni/synkope

Lurasidon kan orsaka ortostatisk hypotoni, möjligen på grund av dess antagonistiska effekt på den α 1-adrenerga receptorn. Kontroll av ortostatiska vitala tecken ska övervägas hos patienter som är benägna att drabbas av blodtrycksfall.

Interaktion med grapefruktjuice

Grapefruktjuice ska undvikas under pågående behandling med lurasidon (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Lurasidone Accord och andra serotonerga läkemedel såsom buprenorfin/opioider, MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom. Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller mannitol, som kan ha en lätt laxerande effekt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Med tanke på lurasidons primära effekter på det centrala nervsystemet, ska försiktighet iakttas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Försiktighet rekommenderas då lurasidon förskrivs tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-tidsintervallet, t.ex. klass IA-antiarytmiläkemedel (t.ex. kinidin, disopyramid) och klass III-antiarytmiläkemedel (t.ex. amiodaron, sotalol), vissa antihistaminer, vissa antipsykosläkemedel och vissa antimalarialäkemedel (t.ex. meflokin).

Lurasidone Accord ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med andra serotonerga läkemedel såsom buprenorfin/opioider, MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig administrering av lurasidon och grapefruktjuice har inte utvärderats. Grapefruktjuice hämmar CYP3A4 och kan öka serumkoncentrationen av lurasidon. Grapefruktjuice ska därför undvikas under behandling med lurasidon.

Möjliga effekter av andra läkemedel på lurasidon

Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på dopaminerga och serotonerga receptorer. Lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283 metaboliseras främst av CYP3A4.

CYP3A4-hämmare

Lurasidon är kontraindicerat med samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se avsnitt 4.3).

Samadministrering av lurasidon med ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, ledde till en 9- respektive 6-faldig ökning av exponering av lurasidon och dess aktiva metabolit ID-14283.

Samtidig administrering av lurasidon och posakonazol (stark CYP3A4-hämmare) resulterade i en cirka 4-5-faldig ökning av lurasidonexponering. En persistent effekt av posakonazol på lurasidonexponering observerades upp till 2-3 veckor efter avslutad samtidig administrering av posakonazol.

Samtidig administrering av lurasidon med läkemedel som är måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kan öka exponeringen av lurasidon. Måttliga CYP3A4-hämmare, uppskattas öka CYP3A4-substratexponeringen 2-5-faldigt.

Samtidig administrering av lurasidon och diltiazem (depotberedning), en måttlig CYP3A4-hämmare, resulterade i 2,2- och 2,4-faldig ökning av exponeringen av lurasidon respektive ID-14283 (se avsnitt 4.2). Behandling med beredningsform med omedelbar frisättning skulle kunna orsaka en högre lurasidonexponering.

CYP3A4-inducerare

Det är kontraindicerat att samtidigt behandla med lurasidon och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, rifampicin) (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av lurasidon med rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, resulterade i en 6-faldig minskning av lurasidonexponeringen.

Samtidig administrering av lurasidon med svaga (t.ex. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller måttliga (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilin) CYP3A4-inducerare förväntas ge < 2-faldig minskning av lurasidonexponeringen under samadministreringen och upp till 2 veckor efter det att behandlingen med en svag eller måttlig CYP3A4-inducerare har avslutats.

Effekten av lurasidon bör följas upp noggrant vid samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare då doseringen kan behöva justeras.

Transportprotein

Lurasidon är ett substrat till P-gp och BCRP *in vitro* och *in vivo* är dess relevans oklar. Samtidig administrering av lurasidon och P-gp- och BCRP-hämmare kan öka exponeringen av lurasidon

Möjliga effekter av lurasidon på andra läkemedel

Samtidig administrering av lurasidon med midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, ledde till en < 1,5-faldig ökning av midazolamexponeringen. Monitorering rekommenderas vid samtidig administrering av lurasidon och CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoqid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]).

Samtidig behandling av lurasidon med digoxin (ett substrat för transportproteinet P-gp) ökade inte expositionen för digoxin och ledde endast till en lätt ökning av C_{max} (1,3 gånger). Det anses därför att lurasidon kan administreras samtidigt med digoxin. Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet P-gp och klinisk relevans av hämning av P-gp i magtarmkanalen kan inte uteslutas. Samtidig administrering av P-gp-substratet dabigatranetexilat kan resultera i ökade plasma koncentrationer av dabigatran.

Lurasidon är en *in vitro* hämmare av effluxtransportproteinet BCRP och klinisk relevans av hämning av BCRP i magtarmkanalen kan inte uteslutas. Samtidig administrering av BCRP-substrat kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa substrat.

Samtidig administrering av lurasidon och litium har visat att de kliniska effekterna av litium på lurasidons farmakokinetik är försumbara och därför krävs ingen dosjustering av lurasidon. Lurasidon påverkar inte koncentrationerna av litium.

En interaktionsstudie som undersökte effekten av administrering av lurasidon till patienter som tar kombinations-p-piller med norgestimant och etinylöstradiol tydde på att lurasidon inte har några kliniska eller statistiskt betydande effekter på p-pillrets farmakokinetik eller nivåerna av könshormonbindande globulin (SHBG). Lurasidon kan därför tas tillsammans med p-piller.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditeter) från användning av lurasidon i gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på effekterna på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Lurasidon ska endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive lurasidon) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor (se avsnitt 5.3). Det är okänt om lurasidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos människor. Kvinnor som får lurasidon ska endast amma om den potentiella nyttan av behandlingen rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Djurstudier har visat ett antal effekter på fertilitet, i huvudsak relaterade till ökningen av prolaktin, vilka inte betraktas som relevanta för människors reproduktion (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lurasidon har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska uppmanas att vara försiktiga med att använda farliga maskiner, däribland motorfordon och cyklar, tills de är rimligt säkra på att lurasidon inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.8).

Vad gäller trafiksäkerhet kan det hända att ungdomar som inte är gamla nog att köra ändå cyklar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lurasidon har utvärderats baserat på data från kliniska studier av patienter med schizofreni som behandlats i upp till 52 veckor med doser på 18,5–148 mg samt på erfarenheter efter marknadsintroduktion. De vanligaste biverkningarna ($\geq 10\%$) var akatisi, illamående och insomni.

Tabell över biverkningar

Biverkningar baserade på poolade data visas nedan i enlighet med system, organklass och Preferred Term (se tabell 1). Förekomsten av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar anges i tabellen i frekvenskategorier. Följande termer och frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar baserade på poolade data för vuxna

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Nasofaryngit		
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Eosinofili Leukopeni	Neutropeni*** *
Immunsystemet		Överkänslighet			
Metabolism och nutrition		Viktökning Minskad aptit	Ökad blodglukos Hyponatremi		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiatriska tillstånd	Insomni	Agitation Ångest Rastlöshet	Mardrömmar Katatoni Panikattacker	Självordsbetende	Sömnstörningar ****
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi	Sömnsvårigheter* Parkinsonism** Yrsel Dystoni*** Dyskinesi	Letargi Dysartri Tardiv dyskinesi Synkope Kramper	Malignt neuroleptika syndrom (NMS) Cerebovaskulär händelse	
Ögon			Dimsyn		
Öron och balansorgan			Yrsel		
Hjärtat		Takykardi	Angina pectoris Atrioventrikulär block av första graden Bradykardi		
Blodkärl		Hypertoni	Hypotoni Ortostatisk hypotoni Värmevallning Förhöjt blodtryck		
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré Kräkning Dyspepsi Överproduktion av saliv Muntorrhet Smärtor i övre delen av buken Magbesvär	Flatulens Dysfagi Gastrit		
Lever och gallvägar			Förhöjt alaninaminotransferas		
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda	Hyperhidros	Angioödem	Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärtor Muskuloskeletalt stelhet	Ledstelhet Myalgi Nacksmärta	Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar		Ökning av serumkreatinin	Dysuri	Njursvikt	

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Förhöjt prolaktin i blodet Erektildysfunktion Amenorré Dysmenorré	Bröstmärta Galaktorré	Bröstförstoring ****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Gångstörningar	Plötsliga dödsfall	
Undersökningar och provtagningar		Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet			

*Sömnsvårigheter innefattar biverkningstermerna: hypersomni, hypersomnolens, sedering och somnolens

**Parkinsonism innefattar biverkningsreaktionerna: bradykinesi, kugghjulrigiditet, dregling, extrapyramidala störningar, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonism, psykomotorisk retardation och tremor

***Dystoni innefattar biverkningstermerna: dystoni, okulogrisk kris, oromandibulär dystoni, tungspasmer, torticollis och trismus.

****Biverkningar observerade i kontrollerade och okontrollerade fas 2- och fas 3-studier, men förekomsten av dessa är för låg för att frekvenser ska kunna beräknas.

Tabell 2. Biverkningar hos ungdomar

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Nasofaryngit Rinit Övre luftvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet			Neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighet		
Endokrina systemet		Hyperprolaktinemi (inklusive förhöjt prolaktin i blodet)	Autoimmun tyreoidit Hyperandrogenism Hypotyreos		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit	Hyperinsulinism		
Psykiatriska tillstånd		Onormala drömmar Upprördhet Ångest Depression Insomni Psykotisk störning Schizofreni Spänningar	Aggression Apati Förvirringstillstånd Ångest Nedstämdhet Dissociativa störningar Hallucination (ljud) Hallucination (syn) Mordtankar Impulsivt beteende Initial insomni Minskad libido Ökad libido Likgiltighet Förändringar av mental status Tvångstankar Panikattacker Psykomotorisk hyperaktivitet Rastlöshet Sömnstörningar Själv mordstankar Terminal insomni Onormala tankar		
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi Huvudvärk Sömnsvårigheter*	Uppmärksamhetsstörning Yrsel Dyskinesi Dystoni*** Parkinsonism** *	Postural yrsel Smakrubbing Hyperkinesi Nedsatt minnesfunktion Migrän Parestesi Psykomotorisk hyperaktivitet Restless leg-syndrom Tardiv dyskinesi Spänningshuvudvärk		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon			Akkommodationsstörning Dimsyn		
Öron och balansorgan			Ljudöverkänslighet		
Hjärtat		Takykardi	Hjärtklappning Supraventrikulär extrasystole		
Blodkärl			Ortostatisk hypotoni Hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Orofaryngeal smärta Dyspné		
Magtarmkanalen	Illamående	Förstoppning Muntorrhet Överproduktion av saliv Kräkningar	Magbesvär Smärtor i övre delen av buken Muntorrhet Diarré Dyspepsi Torra läppar Tandvärk		
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Alopeci Onormal hårväxt Utslag Urtikaria		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelstelhet	Atralgi Muskelspänning Muskuloskeletalt stelhet Myalgi Smärta i extremitet Värk i käkarna		
Njurar och urinvägar			Bilirubinuri Dysuri Urineringsbesvär Polyuri Proteinuri Njurproblem		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektildysfunktion	Amenorré Bröstmärta Ejakulationsstörning Galaktorré Gynekomasti Oregelbunden menstruation Oligomenorré Sexuell störning		
Medfödda och/eller genetiska störningar			Tourettes syndrom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Trötthet Irritabilitet	Frossa Gångstörningar Sjukdomskänslor Icke-kardiell bröstsmärta Feber		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar och provtagningar		<p>Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet</p> <p>Förhöjt C-reaktivt protein</p> <p>Viktminskning</p> <p>Viktökning</p>	<p>Förhöjt alaninaminotransferas</p> <p>Positivt test för antikropp riktad mot sköldkörteln</p> <p>Förhöjt aspartataminotransferas</p> <p>Minskat alkaliskt fosfat i blodet</p> <p>Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet</p> <p>Förhöjt blodkolesterol</p> <p>Ökad blodglukos</p> <p>Ökad insulinhalt i blodet</p> <p>Minskad testosteronhalt i blodet</p> <p>Förhöjd nivå av tyreotropin i blodet</p> <p>Ökning av triglycerider i blodet</p> <p>Förkortat PR intervall vid elektrokardiografi</p> <p>Minskat hemoglobinvärde</p> <p>Minskat högdensitetslipoprotein</p> <p>Minskat lågdensitetslipoprotein</p>		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Avsiktlig överdos		

* Sömnsvårigheter innefattar följande biverkningar som observerats hos ungdomar: hypersomni, sedering och somnolens.

** Parkinsonism innefattar följande biverkningar som observerats hos ungdomar: kugghjulrigiditet, extrapyramidala störningar, hypokinesi, parkinsonism och tremor.

*** Dystoni innefattar följande biverkningar som observerats hos ungdomar: dystoni, okulogyrisk kris och torticollis.

Beskrivning av valda biverkningar

Efter godkännandet för försäljning har allvarliga fall av hud- och andra överkänslighetsreaktioner rapporterats i samband med lurasidonbehandling; även fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats.

Relevanta biverkningar för läkemedelsklassen

Extrapyramidala symtom (EPS): I placebokontrollerade korttidsstudier av vuxna var incidensen av rapporterade händelser relaterade till EPS, förutom akatysi och rastlöshet, 13,5 % hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon jämfört med 5,8 % för dem som hade fått placebo. Incidensen av akatysi hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon var 12,9 % jämfört med 3,0 % för de som hade fått placebo. I den placebokontrollerade korttidsstudien av ungdomar var incidensen av rapporterade händelser relaterade till EPS, förutom akatysi, 5,1 % hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon jämfört med 1,8 % för de som hade fått placebo. Incidensen av akatysi hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon var 8,9 % jämfört med 1,8 % för de som hade fått placebo.

Dystoni: Symtom på dystoni, förlängda onormala sammandragningar av muskelgrupper, kan förekomma hos känsliga individer under de första behandlingsdagarna. Dystonisyntom innefattar: spasmer i nackmuskelnerna, som ibland utvecklas till trånghetskänsla i svalget, svårigheter att svälja och andas och/eller utstickande tunga. Även om dessa symtom kan förekomma vid låga doser, är de vanligare, svårare och kraftfullare vid högre doser av första generationens antipsykosläkemedel. Förhöjd risk för akut dystoni observeras hos män och yngre åldersgrupper.

Venös tromboembolism: Fall av venös tromboembolism, däribland fall av lungemboli och djup ventrombos, har rapporterats med antipsykosläkemedel – ingen känd frekvens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering

Det finns ingen känd antidot för lurasidon och därför ska lämpliga understödjande åtgärder sättas in och patienterna följas upp och övervakas tills de återhämtat sig.

Kardiovaskulär monitorering ska omedelbart påbörjas, däribland kontinuerlig EKG-övervakning med avseende eventuella arytmier. Om antiarytmika sätts in, observera att disopyramid, prokainamid och kinidin medför en teoretisk risk för QT-tidsförlängning när det ges till patienter som fått en akut överdos av lurasidon. På motsvarande sätt kan bretyliums och lurasidons alfablockerande egenskaper vara additiva, vilket kan medföra problematisk hypotoni.

Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder. Adrenalin och dopamin ska inte användas och inte heller andra sympatomimetika med betaagonistaktivitet, eftersom

betastimulering kan förvärra hypotonin vid lurasidoninducerad alfablockad. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinerga läkemedel administreras.

Magsköljning (efter intubation om patienten är medvetslös) och tillförsel av aktivt kol med ett laxativ bör övervägas.

På grund av den sänkta medvetenhetsgraden, kramper och dystoni i nacke och hals som kan förorsakas av en överdos av lurasidon, finns det risk för aspiration vid inducerad kräkning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, antipsykotika. ATC-kod: N05AE05

Verkningsmekanism

Lurasidon blockerar selektivt dopamin- och monoamineffekter. Lurasidon binder starkt till dopaminerga D2- och serotonerga 5-HT_{2A}- och 5-HT₇-receptorer med en hög affinitet på 0,994, 0,47 respektive 0,495 nM. Det blockerar också α_2c - och α_2a -adrenerga receptorer med en bindningsaffinitet på 10,8 respektive 40,7 nM. Lurasidon är också en partiell agonist till 5HT-1A-receptorn, med en bindningsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon binder inte till histaminerga eller muskarina receptorer.

Verkningsmekanismen för den mindre aktiva lurasidonmetaboliten ID-14283 är snarlik den för lurasidon.

Friska försökspersoner som gavs lurasidon i dosintervallet 9–74 mg uppvisade en dosberoende minskning av 11C-raklopid-bindningen (en D2/D3-receptorligand) i nucleus caudatus, putamen och ventrala striatum, vilket detekterades med hjälp av PET-scanning (positronemissionstomografi).

Farmakodynamisk effekt

Dosen lurasidon varierade mellan 37–148 mg i de viktigaste kliniska effektstudierna.

Klinisk effekt

Effekten av lurasidon vid behandling av schizofreni har visats i fem placebokontrollerade, dubbelblinda, 6 veckor långa multicenterprövningar med försökspersoner som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. Doserna av lurasidon var olika i de fem prövningarna och varierade från 37 till 148 mg lurasidon en gång dagligen. I prövningar över kort tid definierades det primära effektmåttet som medelförändringen från baslinjen till vecka 6 i totala PANSS-poäng (Positive and Negative Syndrome Scale). PANSS är ett validerat verktyg med sammansatta komponenter som utgörs av fem faktorer för utvärdering av positiva symtom, negativa symtom, tankemässig desorganisation, okontrollerad aggression/upprördhet och ångest/depression. Lurasidon uppvisade bättre effekt jämfört med placebo i fas 3-studierna (se tabell 2). Lurasidon gav statistiskt signifikant skild effekt jämfört med placebo så tidigt som dag 4 i behandlingen. Lurasidon var överlägset placebo med avseende på det fördefinierade sekundära effektmåttet CGI-S (Clinical Global Impression – Severity). Effekten bekräftades också i en sekundär analys av behandlingssvar (definieras som $\geq 30\%$ minskning från baslinjen i totala PANSS-poäng).

Tabell 3. Schizofrenistudier av vuxna: total PANSS-poäng – förändring från baslinjen till vecka 6 – MMRM för studier D1050229, D1050231 och D1050233: ITT-analysset (Intention-To-Treat)

Studiestatistik	Placebo	Lurasidondos (b)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Medel vid baslinjen (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--

LS medelförändring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-värde	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Medel vid baslinjen (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS medelförändring (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-värde	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Medel vid baslinjen (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS medelförändring (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-värde	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapin 15 mg i studie D1050231, kvetiapin depot (XR) 600 mg i studie D1050233. n är antalet försökspersoner per modellestimat.

(b) p-värden för lurasidon jämfört med placebo justerades för multipla jämförelser. P-värden för olanzapin och kvetiapin XR jämfört med placebo justerades ej.

I korttidsstudier fann man ingen dos-responskorrelation.

Långsiktiga underhållseffekter av lurasidon (37 till 148 mg lurasidon en gång dagligen) demonstrerades i en 12 månader lång non-inferioritstudie med kvetiapin depotberedning (200 till 800 mg en gång dagligen). Lurasidon var inte sämre (non-inferior) än kvetiapin depotberedning med avseende på tiden fram till ett återfall av schizofreni. Lurasidon visade en liten ökning från baslinjen till månad 12 i kroppsvikt och kroppsmasseindex (BMI; medel (SD): 0,73 (3,36) kg respektive 0,28 (1,17) kg/m²) jämfört med kvetiapin depotberedning som ökade vikt med 1,23 (4,56) kg respektive BMI med 0,45 (1,63) kg/m². Totalt sett hade lurasidon försumbar effekt på vikt och andra metabola parametrar, däribland totalt kolesterol, triglycerider och glukosnivåer.

I en långtidsstudie för att studera säkerheten, behandlades stabila patienter med 37–111 mg lurasidon eller 2–6 mg risperidon. Över en 12 månaders period var återfallsfrekvensen 20 % för lurasidon och 16 % för risperidon. Skillnaderna närmade sig men nådde inte statistisk signifikans.

I en långtidsstudie utformad för att studera underhållseffekten visades att lurasidon var mer effektiv än placebo i att upprätthålla symptomkontroll och fördröja återfall av schizofreni. Patienterna hade först fått behandling för en akut episod och stabiliserats under minst 12 veckor med lurasidon, därefter randomiserades patienterna i ett dubbelblint upplägg till att antingen fortsätta med lurasidon eller placebo tills de fick recidiv av schizofrenisymptom. I den primära analysen av tid till återfall valde man att utesluta patienter som ej fått återfall fram till studiens avslut. Patienter som behandlats med lurasidon visade en signifikant längre tid till recidiv jämför med patienter som fått placebo (p = 0,039). Kaplan-Meier estimaten för sannolikheten för recidiv i vecka 28 var 42,2 % för lurasidon och 51,2 % för placebo. Sannolikheten för behandlingsavbrott i vecka 28 var 58,2 % för lurasidon och 69,9 % för placebo (p = 0,072).

Pediatrik population

Schizofreni

Effekten av Lurasidone Accord fastställdes vid en 6 veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av ungdomar (13 till 17 år gamla) som uppfyllde DSM-IV-TR-kriterierna

för schizofreni (N = 326). Patienter randomiserades till en av två fasta doser av Lurasidone Accord (37 eller 74 mg/dag) eller placebo.

Det primära instrumentet som användes för att bedöma psykiatriska tecken och symtom var PANSS. Det huvudsakliga sekundära instrumentet var CGI-S.

Lurasidone Accord var överlägsen placebo vad gällde att minska PANSS- och CGI-S-poängen vid vecka 6 för båda dosgrupperna. Dosen på 74 mg/dag gav i genomsnitt inte någon ytterligare nytta jämfört med dosen på 37 mg/dag.

De primära effektresultaten visas i tabell 4.

Tabell 4. Primära effektresultat (total PANSS-poäng) – förändring från baslinjen till vecka 6 – MMRM för studien av schizofreni bland ungdomar, D1050301: ITT-analysset (Intent-to-Treat)

Studiestatistik	Placebo	Lurasidondos (a)	
		37 mg	74 mg
Studie D1050301	N = 112	N = 108	N = 106
Medel vid baslinjen (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS medelförändring (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo			
Beräknat (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-värde	--	0,0006	0,0008

N är antalet försökspersoner per modellestimat.

(a) p-värden för lurasidon jämfört med placebo justerades för multipla jämförelser.

Förbättringarna av CGI-S-poängen vid vecka 6 skiljde sig signifikant från placebo för både behandlingsgruppen med lurasidon 74 mg/dag ($-0,42 \pm 0,130$, korregerat $p = 0,0015$) och behandlingsgruppen med lurasidon 37 mg/dag ($-0,47 \pm 0,130$, korregerat $p = 0,0008$).

En förlängningsstudie på 104 veckor (studie D1050302) utformades för att utvärdera långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt för flexibla doser av lurasidon (18,5, 37, 55,5 eller 74 mg/dag) hos barn som genomgått en 6 veckors behandling i tre föregående studier av olika indikationer. Endast resultat från 271 försökspersoner med schizofreni som skrevs in från studie D1050301 presenteras hädanefter. Av dessa fullföljde 186 försökspersoner (68,6 %) 52 veckor och 156 (57,6 %) försökspersoner fullföljde 104 veckor med flexibla doser av lurasidon 18,5 till 74 mg/dag.

För försökspersoner som fortsatte från D1050301 var medelförändringen (95 % KI) i total PANSS-poäng från DB-baslinjen $-26,5$ ($-28,5$, $-24,5$) vid vecka 28 LOCF, $-28,2$ ($-30,2$, $-26,2$) vid vecka 52 LOCF och $-29,5$ ($-31,8$, $-27,3$) vid vecka 104 LOCF/effektmåttet post-OL, och medelförändringen (95 % KI) från OL-baslinjen var $-9,2$ ($-11,1$, $-7,2$) vid vecka 28 LOCF, $-10,8$ ($-13,0$, $-8,7$) vid vecka 52 LOCF och $-12,2$ ($-14,5$, $-9,8$) vid vecka 104 LOCF/effektmåttet post-OL.

Bipolär depression

Korttidseffekten av lurasidon studerades i en 6 veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie av barn och ungdomar (10–17 år) som uppfyllde DSM-V-kriterier för en egentlig depressionsepisod i samband med bipolär sjukdom av typ I, med eller utan cyklotomi med korta mellanrum, och utan psykotiska inslag (N = 350). Patienter randomiserades till att få lurasidon 18–74 mg i flexibel dos en gång dagligen eller placebo.

Det primära effektmåttet definierades som medelförändringen från baslinjen till vecka 6 i total CDRS-R-poäng. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var depressionspoäng enligt CGI-BP-S (Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness). Statistiskt signifikanta skillnader till fördel för lurasidon framför placebo visades för dessa effektmått för den sammanlagda studerade

populationen, med början vecka 2 och som bibehölls för varje studiebesök fram till slutet av studien. Det primära effektmåttet och det huvudsakliga sekundära effektmåttet uppfylldes dock inte hos yngre patienter (under 15 år). Placebojusterad LS medelförändring (95 % KI) från baslinjen till vecka 6 LOCF i totalpoäng enligt CDRS-R för gruppen som fick lurasidon var -1,8 (-5,6, 2,0) för försökspersoner i åldern 10–14 år och var -8,6 (-12,4, -4,8) för försökspersoner i åldern 15–17 år (tabell 5).

Lurasidons säkerhetsprofil för barn som ingick i denna korttidsstudie stämmer i allmänhet överens med den som observeras vid behandling av vuxna för de godkända indikationerna. Dock har olika frekvenser av de vanligast förekommande biverkningarna observerats hos pediatrika patienter för illamående (mycket vanliga), diarré (vanliga) och minskad aptit (vanliga) jämfört med vuxna (vanliga, ingen känd frekvens respektive mindre vanliga).

Tabell 5. Bipolär depression, pediatrik studie: totalpoäng enligt CDRS-R och depressionspoäng enligt CGI-BP-S - förändring från baslinjen till vecka 6 - MMRM för studien D1050326: ITT-analysen (Intention-To-Treat)

Parametrar	Studiestatistik	Placebo	Lurasidondos 18,5-74 mg (a) (b)
Primärt effektmått: Total CDRS-R-poäng		N = 170	N = 173
	Medel vid baslinjen (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	LS medelförändring (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Behandlingsskillnad jämfört med placebo		
	Beräknat (SE, 95 % KI)	--	-5,7 (1,39, -8,4 till -3,0)
	p-värde	--	< 0,0001
Huvudsakligt sekundärt effektmått: Depressionspoäng enligt CGI-BP-S		N = 170	N = 173
	Medel vid baslinjen (SD)	4,5	4,6
	LS medelförändring (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Behandlingsskillnad jämfört med placebo		
	Beräknat (SE, 95 % KI)	--	-0,44 (0,112, -0,66 till -0,22)
	p-värde	--	< 0,0001

N är antalet försökspersoner.

(a) p-värden för lurasidon jämfört med placebo justerades för multipla jämförelser.

(b) Lurasidondoser om 18,5, 37, 55,5 och 74 mg motsvarar 20, 40, 60 respektive 80 mg lurasidonhydroklorid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lurasidon når maximal plasmakoncentration efter ungefär 1–3 timmar.

I en studie som undersökte effekt av mat, ökade lurasidons genomsnittliga C_{max} och AUC med ungefär 2–3 gånger respektive 1,5–2 gånger när det administrerades med mat jämfört med nivåerna som observeras vid fastande tillstånd.

Distribution

Efter administrering av 37 mg lurasidon var distributionsvolymen 6000 l. Lurasidon har hög bindningsgrad (~99 %) till serumproteiner.

Metabolism

Lurasidon metaboliseras främst via CYP3A4. De huvudsakliga biotransformationsvägarna är oxidativ N-dealkylering, hydroxylering av norbornanringen samt S-oxidation.

Lurasidon metaboliseras till två aktiva metaboliter (ID-14283 och ID-14326) och två icke-aktiva metaboliter (ID-20219 och ID-20220). Lurasidon och dess metaboliter ID-14283, ID-14326, ID-20219 och ID-20220 motsvarar ungefär 11,4; 4,1; 0,4; 24 respektive 11 % av radioaktiviteten i serum.

CYP3A4 är det viktigaste enzymet för metabolismen av den aktiva metaboliten ID-14283. Lurasidon och dessa aktiva metabolit ID-14283 bidrar båda till den farmakodynamiska effekten på de dopaminerga och serotonerga receptorerna.

Resultaten från *in vitro*-studier visar att lurasidon inte är ett substrat till CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1.

In vitro har lurasidon uppvisat ingen eller svagt inhiberande effekt (direkt eller tidsberoende) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) på cytokrom P450-enzymerna (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4. Baserat på dessa data förväntas lurasidon inte påverka farmakokinetiken av läkemedel som är substrat till CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1. Vid administrering av läkemedel som är substrat till CYP3A4 och har smalt terapeutiskt fönster se avsnitt 4.5.

Lurasidon är ett *in vitro*-substrat till effluxtransportproteinerna P-gp och BCRP. Lurasidon är inte föremål för aktiv upptagstransport via OATP1B1 eller OATP1B3.

Lurasidon är en hämmare av P-gp, BCRP och OCT1 *in vitro* (se avsnitt 4.5). Baserat på *in vitro*-data förväntas inte lurasidons hämmande effekt på transportproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP ha någon klinisk relevans.

Eliminering

Efter administrering av lurasidon var halveringstiden 20–40 timmar. Efter oral administrering av radioaktivt märkt lurasidon, återfanns ungefär 67 % i feces och 19 % i urin. I urin återfanns till största delen ett antal metaboliter med minimal renal utsöndring av modersubstans.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för lurasidon är dosproportionell över ett dagligt dosintervall på totalt 18,5 mg till 148 mg. Steady state av lurasidon nås inom 7 dagar efter det att lurasidonbehandlingen påbörjats.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Data från friska försökspersoner ≥ 65 år är begränsad. Tillgängliga data visar att exponeringen liknade den hos försökspersoner < 65 år. En ökad exponering kan dock förväntas hos äldre personer om de har nedsatt njur- eller leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med nedsatt leverfunktion Child-Pugh klass A, B och C, där exponeringen ökar 1,5-, 1,7- respektive 3-faldigt.

Nedsatt njurfunktion

Serumkoncentrationerna av lurasidon är förhöjda hos friska försökspersoner med lätt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion där exponeringen ökar 1,5-, 1,9- respektive 2,0-faldigt. Försökspersoner med terminal njursjukdom (ESRD) ($CrCl < 15$ ml/min) har inte undersökts.

Kön

I en populationsanalys av lurasidons farmakokinetik hos patienter med schizofreni förekom inga kliniskt relevanta skillnader mellan könen.

Etnicitet

Det förekom inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på lurasidons farmakokinetik i en populationsanalys av farmakokinetiken hos patienter med schizofreni. Det noterades att lurasidonexponeringen hos asiater var 1,5 gånger högre än hos kaukasier.

Rökning

In vitro-studier över humana leverenzymen visar att lurasidon inte är ett substrat till CYP1A2 och rökning bör därför inte ha någon effekt på lurasidons farmakokinetik.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter utvärderades hos 47 barn i åldern 6–12 år och 234 ungdomar i åldern 13–17 år. Lurasidon administrerades som lurasidonhydroklorid i en daglig dos av antingen 20, 40, 80, 120 mg (6–17 år) eller 160 mg (endast 10–17 år) under upp till 42 dagar. Man fann inget tydligt förhållande mellan erhållen serumexponering och ålder eller kroppsvikt. Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter i åldern 6–17 år var generellt jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Betydande fynd i djurstudier avseende dostoxicitet för lurasidon var centralt styrda endokrina förändringar på grund av förhöjda halter serumprolaktin hos råttor, hundar och apor. Höga serumnivåer av prolaktin i långtidsstudier avseende allmäntoxicitet hos råtthonor var förknippade med effekter på skelettet, binjurarna och reproduktionsorganen. I en långtidsstudie av allmäntoxicitet i hundar var höga nivåer av serumprolaktin förknippat med effekter på både honors och hanars reproduktionsorgan.

Hos råttor uppvisade lurasidon inte någon effekt på hanars och honors reproduktion vid orala doser på 150 respektive 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid eller på tidig embryoutveckling vid en oral dos på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på honrättor resulterade i förlängd östruscykel och försenad parning vid $\geq 1,5$ mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, medan parning och fertilitetsparametrar samt antal gulkroppar, implantationer och levande foster minskade vid 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid. Dessa effekter berodde på hyperprolaktinemi efter lurasidonbehandling, vilket påverkar östruscykeln och parningsbeteendet samt kvarhållandet av gulkroppar hos honrättor. Detta resulterade i minskat antal implantationer och levande foster. Dessa prolaktinrelaterade effekter anses inte vara relevanta för människors reproduktion.

En enskild dos på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid till dräktiga råttor ledde till fosterexponering. I en dospilotstudie på dräktiga råttor orsakade 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid tillväxthämning hos fostren utan några tecken på teratogenicitet. Lurasidon var inte teratogent i råttor och kaniner vid exponering som liknar eller är lägre än den maximala rekommenderade dosen för människa. I den slutgiltiga toxicitetsstudien på juvenila råttor framkom ingen ökad sensitivitet hos juvenila djur för lurasidonrelaterade effekter på kroppsvikt, foderkonsumtion och kliniska observationer, men liknande effekter som hos vuxna råttor noterades (fördröjd tillväxt och utveckling samt hyperprolaktinemi). Hyperaktivt beteende som var uppenbart vid ≥ 3 mg/kg/dag under perioden efter behandlingen har även rapporterats för andra D2-receptorblockerare. Något lägre födelsevikt och kroppsviktökning av kroppsvikten under den postnatala perioden noterades hos avkomman till juvenila råttor som tidigare behandlats med ≥ 30 mg/kg/dag. Vid NOAEL på 3 mg/kg/dag var exponeringen för lurasidon och de flesta metaboliter lägre än den som uppnåddes vid den rekommenderade kliniska dosen för ungdomar från 13 års ålder.

Lurasidon utsöndras i mjölken hos digivande råttor.

Lurasidon var inte genotoxiskt i en rad olika tester. Tumörer i bröstkörtlar och/eller hypofysen observerades i karcinogenicitetsstudier i möss och råttor och beror mest troligt på förhöjda halter av prolaktin i blodet. Dessa fynd är vanliga hos gnagare som behandlas med antipsykosläkemedel med dopamin D2-blockerande aktivitet och anses vara gnagarspecifika.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lurasidone Accord 18,5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)

Lurasidone Accord 37 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)

Lurasidone Accord 74 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Järnoxid, gul (E172)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 98 eller 98 x 1 filmdragerade tabletter i blisterförpackning respektive perforerade endosblister av opa/alu/pvc-al.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18,5 mg: 41972
37 mg: 41973
74 mg: 41974

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.06.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.