

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane
Latuda 37 mg tabletki powlekane
Latuda 74 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 18,6 mg lurazydonu.

Latuda 37 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 37,2 mg lurazydonu.

Latuda 74 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 74,5 mg lurazydonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane

Okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do białawego o średnicy 6 mm, z wytłoczonym napisem 'LA'.

Latuda 37 mg tabletki powlekane

Okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do białawego o średnicy 8 mm, z wytłoczonym napisem 'LB'.

Latuda 74 mg tabletki powlekane

Owalne tabletki powlekane w kolorze białym do białawego o wielkości 12 mm x 7 mm, z wytłoczonym napisem 'LD'.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Latuda jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 148 mg.

Pacjenci stosujący dawki większe niż 111 mg raz na dobę, którzy przerwali leczenie na dłużej niż 3 dni, powinni wznowić leczenie od dawki 111 mg raz na dobę, stopniowo zwiększając ją do uzyskania dawki optymalnej. W przypadku pozostałych dawek, pacjenci mogą wznowić leczenie w dotychczas stosowanej dawce bez konieczności stopniowego dochodzenia do wcześniejszej dawki.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 74 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 74 mg. Lurazydon u dzieci powinien być przepisywany przez eksperta psychiatrii dziecięcej.

Dostosowanie dawki z uwagi na interakcje

W razie stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. W razie stosowania w skojarzeniu z łagodnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5) może być potrzebna modyfikacja dawki lurazydonu. W przypadku silnych inhibitorów i induktorów CYP3A4 patrz punkt 4.3.

Zamiana leku przeciwpsychotycznego na inny

Z uwagi na różnice w profilach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych różnych leków przeciwpsychotycznych, uzasadniona medycznie zamiana jednego leku przeciwpsychotycznego na inny powinna odbywać się pod nadzorem lekarza.

Osoby w podeszłym wieku

Zalecane dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 80 ml/min) jest takie samo, jak dla innych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Jednak ze względu na możliwość gorszej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, konieczne może być dostosowanie dawki odpowiednio do stanu nerek danego pacjenta (patrz punkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” poniżej).

Dane dotyczące stosowania większych dawek lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Brak też danych dotyczących stosowania lurazydonu w dawce 148 mg u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku ≥ 65 lat większymi dawkami lurazydonu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki lurazydonu.

U pacjentów z umiarkowanymi (CrCl ≥ 30 i < 50 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl > 15 i < 30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD; CrCl < 15 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. Nie należy stosować lurazydonu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, chyba że potencjalnie korzyści przewyższają ryzyko. W razie stosowania lurazydonu u takich pacjentów zaleca się monitorowanie stanu klinicznego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki lurazydonu nie jest konieczne.

Dostosowywanie dawki jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg. Maksymalna dawka dobową u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie powinna przekraczać 74 mg, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby 37 mg raz na dobę.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Latuda stosuje się doustnie, raz na dobę razem z posiłkiem.

Ocenia się, że w razie przyjęcia leku bez posiłku ekspozycja na lurazydon będzie istotnie mniejsza niż po przyjęciu z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Tabletki Latuda należy połykać w całości, aby uniknąć gorzkiego smaku. Tabletki Latuda powinny być przyjmowane zawsze o tej samej porze dnia, co ułatwia przestrzeganie schematu leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) i silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa stanu pacjenta może wystąpić dopiero po kilku dniach lub nawet po kilku tygodniach. Pacjentów należy w tym okresie ściśle obserwować.

Słonności samobójcze

Występowanie zachowań samobójczych jest nierozłącznie związane z przebiegiem zaburzeń psychiatrycznych. Przypadki takie zgłaszano też wkrótce po rozpoczęciu lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być uważnie obserwowani podczas terapii przeciwpsychotycznej.

Choroba Parkinsona

Leki przeciwpsychotyczne stosowane u pacjentów z chorobą Parkinsona mogą zaostrzyć istniejące objawy parkinsonowskie. W związku z tym, przepisując lurazydon pacjentom z chorobą Parkinsona, należy rozważyć zagrożenia w stosunku do spodziewanych korzyści.

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

Stosowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym wobec receptorów dopaminy towarzyszą pozapiramidowe działania niepożądane, takie jak sztywność, drżenie mięśni, maskowata twarz, dystonia, ślinienie się, pochylenie ciała i nieprawidłowy chód. W badaniach klinicznych z kontrolą placebo dotyczących dorosłych pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano częstsze występowanie objawów pozapiramidowych po leczeniu lurazydonem w porównaniu z placebo.

Późne dyskinezy

Stosowanie produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym wobec receptorów dopaminy może wywołać późne dyskinezy, charakteryzujące się rytmicznymi mimowolnymi ruchami, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów późnych dyskinez należy rozważyć odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym lurazydonu.

Zaburzenia układu krążenia/wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność przepisując lurazydon pacjentom z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, hipokaliemią oraz stosującym jednocześnie inne produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT.

Napady padaczkowe

Lurazydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z napadami padaczkowymi lub innymi stanami w wywiadzie, mogącymi obniżyć próg napadu padaczkowego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *neuroleptic malignant syndrome*, NMS)

Podczas stosowania lurazydonu obserwowano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zmianami świadomości i zwiększonym stężeniem fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomiolizę) i ostrą niewydolność nerek. W takiej sytuacji należy odstawić lurazydon.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie badano stosowania lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Ogólna śmiertelność

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, wykazano zwiększone w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ryzyko zgonu.

Incydent mózgowo-naczyniowy

W badaniach klinicznych randomizowanych, kontrolowanych placebo w populacji pacjentów z otępieniem leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem i olanzapiną, zaobserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych. Mechanizm tak zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka również podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych oraz w innych populacjach pacjentów. Lurazydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, dlatego należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed i podczas leczenia lurazydonem oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Hiperprolaktynemia

Lurazydon zwiększa stężenie prolaktyny z powodu antagonistycznego działania wobec receptorów dopaminy D2. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych podwyższonego stężenia prolaktyny, takich jak ginekomastia, mlekotok, brak miesiączkowania i zaburzenia erekcji. Należy poinstruować pacjenta, żeby zasięgnął porady lekarza w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Zwiększenie masy ciała

Zaobserwowano przypadki zwiększenia masy ciała po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych. Zaleca się monitorowanie masy ciała.

Hiperglikemia

W badaniach klinicznych z lurazydonem obserwowano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, np. zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednie monitorowanie pacjentów z cukrzycą oraz czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy.

Niedociśnienie ortostatyczne/omdlenie

Lurazydon może wywołać niedociśnienie ortostatyczne, przypuszczalnie z powodu antagonistycznego działania na receptory α_1 -adrenergiczne. U pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia należy rozważyć monitorowanie ortostatycznych parametrów czynności życiowych.

Interakcje z sokiem grejpfrutowym

Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie leczenia lurazydonem (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie produktu Latuda i innych leków serotonergicznych, takich jak buprenorfina/opioidy, inhibitory MAO, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) czy trójcykliczne leki przeciwdepresyjne może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli leczenie skojarzone z innymi lekami serotonergicznymi jest uzasadnione klinicznie, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy ze strony przewodu pokarmowego.

W przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w zależności od stopnia nasilenia objawów.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę, co zasadniczo oznacza, że „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Z uwagi na podstawowe działanie lurazydonu na ośrodkowy układ nerwowy lurazydon należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Zaleca się ostrożność podczas stosowania lurazydonu z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, np. z lekami przeciwartmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol), niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, niektórymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi i niektórymi lekami przeciwmalarycznymi (np. meflochina).

Produkt Latuda należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami serotonergicznymi, takimi jak buprenorfina/opioidy, inhibitory MAO, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ponieważ istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Nie oceniano wpływu jednoczesnego podawania lurazydonu i soku grejpfrutowego. Sok grejpfrutowy hamuje CYP3A4 i może doprowadzić do zwiększenia stężenia lurazydonu w surowicy. Podczas leczenia lurazydonem należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na działanie lurazydonu

Zarówno lurazydon, jak i jego aktywny metabolit ID-14283, przyczyniają się do działania farmakodynamicznego wynikającego z ich wpływu na receptory dopaminergiczne i serotonergiczne. Lurazydon i jego aktywny metabolit ID-14283 są metabolizowane głównie przez CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4

Przeciwwskazane jest stosowanie lurazydonu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) (patrz punkt 4.3).

Podawanie lurazydonu jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem spowodowało 9-krotne i 6-krotne zwiększenie ekspozycji na, odpowiednio, lurazydon i jego aktywny metabolit ID-14283.

Jednoczesne stosowanie lurazydonu i pozakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) spowodowało ok.4-5-krotne zwiększenie ekspozycji na lurazydon. Wpływ pozakonazolu na ekspozycję na lurazydon utrzymywał się przez okres do 2-3 tygodni po przerwaniu jednoczesnego stosowania pozakonazolu.

Podawanie lurazydonu jednocześnie z produktami leczniczymi o umiarkowanym działaniu hamującym CYP3A4 (np. diltiazem, erytromycyna, flukonazol, werapamil) może zwiększyć ekspozycję na lurazydon. Ocenia się, że umiarkowane inhibitory CYP3A4 zwiększają 2-5-krotnie ekspozycję na substraty CYP3A4.

Podawanie lurazydonu jednocześnie z diltiazemem (w postaci o przedłużonym uwalnianiu), umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, spowodowało 2,2- i 2,4-krotne zwiększenie ekspozycji na, odpowiednio, lurazydon i ID-14283 (patrz punkt 4.2). Zastosowanie diltiazemu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu może spowodować jeszcze większy wzrost ekspozycji na lurazydon.

Induktory CYP3A4

Przeciwwskazane jest stosowanie lurazydonu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.3).

Podawanie lurazydonu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 ryfampicyną spowodowało 6-krotne zmniejszenie ekspozycji na lurazydon.

Można się spodziewać, że podawanie lurazydonu jednocześnie ze słabymi (np. armodafinil, amprenawir, aprepitant, prednizon, rufinamid) lub umiarkowanymi (np. bozentan, efawirenz, etrawiryra, modafinil, nafcylicyna) induktorami CYP3A4 spowoduje <2-krotne zmniejszenie ekspozycji na lurazydon w okresie jednoczesnego podawania i w okresie do 2 tygodni po przerwaniu podawania słabych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4.

Należy starannie monitorować skuteczność lurazydonu podczas jednoczesnego stosowania go z łagodnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4; konieczne może być dostosowanie dawki.

Nośniki

Lurazydon *in vitro* jest substratem P-gp i BCRP, ale znaczenie tego zjawiska *in vivo* nie jest jasne. Podawanie lurazydonu jednocześnie z inhibitorami P-gp i BCRP może zwiększać ekspozycję na lurazydon.

Możliwy wpływ lurazydonu na działanie innych produktów leczniczych

Podawanie lurazydonu jednocześnie z midazolamem, wrażliwym substratem CYP3A4, spowodowało <1,5-krotne zwiększenie ekspozycji na midazolam. Zaleca się monitorowanie stanu pacjenta w razie jednoczesnego podawania lurazydonu i substratów CYP3A4 o znanym wąskim indeksie terapeutycznym (np. astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu [ergotamina, dihydroergotamina]).

Podawanie lurazydonu jednocześnie z digoksyną, substratem P-gp, nie zwiększyło ekspozycji na digoksynę i tylko nieznacznie (1,3-krotnie) zwiększyło C_{max} , w związku z czym uważa się, że lurazydon może być podawany jednocześnie z digoksyną. Wykazano, że *in vitro* lurazydon jest inhibitorem nośnika P-gp i nie można wykluczyć hamującego wpływu leku na jelitowe P-gp o znaczeniu klinicznym. Jednoczesne stosowanie z substratem P-gp eteksylanem debigatranu może powodować zwiększenie stężenia debigatranu w osoczu.

Wykazano, że *in vitro* lurazydon jest inhibitorem nośnika BCRP i nie można wykluczyć hamującego wpływu leku na jelitowe BCRP o znaczeniu klinicznym. Jednoczesne stosowanie z substratami BCRP może powodować zwiększenie stężenia tych substratów w osoczu.

Podawanie lurazydonu jednocześnie ze związkami litu wskazuje, że lit nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lurazydonu, w związku z czym nie ma konieczności modyfikacji dawki lurazydonu w razie podawania jednocześnie ze związkiem litu. Lurazydon nie ma wpływu na stężenie litu.

Wyniki klinicznego badania interakcji oceniającego wpływ jednoczesnego podawania lurazydonu u pacjentek przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, w tym norgestymat i etynyloestradiol wskazują, że lurazydon nie ma ani klinicznie, ani statystycznie istotnego wpływu na

farmakokinetykę środków antykoncepcyjnych lub na stężenie białka wiążącego hormony płciowe (ang. SHBG). W związku z tym lurazydon może być podawany jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (wyniki mniej niż 300 ciąży) dotyczące stosowania lurazydonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane. Lurazydon nie powinien być stosowany w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Noworodki narażone na leki przeciwpsychotyczne (w tym lurazydon) w trzecim trymestrze ciąży są zagrożone wystąpieniem działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów zespołu odstawienia, które po porodzie mogą mieć różną ciężkość i czas trwania. Istnieją doniesienia o pobudzeniu, wzmożonym lub osłabionym napięciu mięśniowym, drzeniu mięśni, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeniach w przyjmowaniu pokarmu. W związku z tym należy dokładnie monitorować stan noworodków.

Karmienie piersią

Lurazydon przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy lurazydon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Karmienie piersią przez kobiety leczone lurazydonem można rozważyć tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały działanie na płodność, związane głównie ze zwiększeniem stężenia prolaktyny, które uznano za niemające wpływu na reprodukcję człowieka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lurazydon wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy przestrzec pacjentów przed obsługiwaniem niebezpiecznych maszyn, w tym pojazdów silnikowych oraz rowerów, zanim nie upewnią się, że lurazydon nie wywiera niekorzystnego działania (patrz punkt 4.8). Jeśli chodzi o bezpieczeństwo na drodze, młodzież w wieku nieupoważniającym do prowadzenia samochodu może mimo wszystko jeździć rowerem.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lurazydonu oceniano dla dawek 18,5 -148 mg w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią leczonych przez okres do 52 tygodni oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęstsze ($\geq 10\%$) działania niepożądane to akatyzja, nudności i bezsenność.

Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli

Działania niepożądane leku uzyskane ze zbiorczych danych i pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej i zalecanego terminu wymieniono w Tabeli 1 poniżej. Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z przyjętą klasyfikacją częstości. Zastosowana klasyfikacja częstości to: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane w związku z przyjmowaniem leków w oparciu o zbiorcze dane dotyczące osób dorosłych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Eozynofilia Leukopenia	Neutropenia ****
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie apetytu	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Pobudzenie Lęk Niepokój psychoruchowy	Koszmary senne Katatonia Napady paniki	Zachowania samobójcze	Zaburzenia snu****
Zaburzenia układu nerwowego	Aktywność	Senność* Parkinsonizm** Zawroty głowy Dystonia*** Dyskinezy	Ospałość Dyzartria Późne dyskinezy Omdlenie Drgawki	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) Incident mózgowo-naczyniowy	
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Częstoskurcz	Dławica piersiowa Blok przedsionkowo-komorowy I. stopnia Rzadkoskurcz		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie Niedociśnienie ortostatyczne Uderzenia gorąca Podwyższenie ciśnienia tętniczego		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka Wymioty Niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny Suchość w ustach Ból w nadbrzuszu Dyskomfort w żołądku	Wzdęcia Dysfagia Zapalenie żołądka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Nadmierna potliwość	Obrzęk naczynioruchowy	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców Szttywność mięśniowo-szkieletowa	Szttywność stawów Ból mięśni Ból szyi	Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Dyzuria	Niewydolność nerek	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół odstawienia leku u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi Zaburzenia erekcji Brak miesiączki Bolesne miesiączkowanie	Bóle piersi Mlekokot	Powiększenie piersi****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Zaburzenia chodu	Nagły zgon	
Badania		Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi			

*Senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność.

**Parkinsonizm obejmuje następujące objawy: bradykinezja – spowolnienie ruchowe, sztywność o charakterze koła zębatego, ślinienie się, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja – zmniejszenie aktywności ruchowej, sztywność mięśni, parkinsonizm, zahamowanie psychoruchowe oraz drżenie mięśni.

***Dystonia obejmuje następujące objawy: dystonia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, skurcz języka, kręcz szyi oraz szczękoscisk.

****Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach fazy II i III prowadzonych z kontrolą i bez kontroli, jednakże występowały one zbyt rzadko, by możliwe było oszacowanie częstości występowania.

Tabela 2: Działania niepożądane w związku z przyjmowaniem leków przez młodzież

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli Nieżyt nosa Zakażenie górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Neutropenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia (w tym zwiększone stężenie prolaktyny we krwi)	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy Hiperandrogenizm Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu Zwiększenie apetytu	Hiperinsulinemia		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny Pobudzenie Lęk Depresja Bezsenna Zaburzenia psychotyczne Schizofrenia Napięcie	Agresja Apatia Stan splątania Nastroj depresyjny Zaburzenia dysocjacyjne Halucynacje (słuchowe) Halucynacje (wzrokowe) Myśli mordercze Zachowania impulsywne Trudności w zasypianiu Spadek libido Wzrost libido Ospałość Zmiany stanu psychicznego Obsesje Ataki paniki		

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Częstość nieznaną
			Nadpobudliwość psychoruchowa Niepokój ruchowy Zaburzenia snu Myśli samobójcze Zbyt wczesne budzenie Zaburzenia myślenia		
Zaburzenia układu nerwowego	Aktyzja Bóle głowy Senność*	Zaburzenia uwagi Zawroty głowy Dyskineza Dystonia*** Parkinsonizm**	Posturalne zawroty głowy Zaburzenia smaku Hiperkinezja Zaburzenia pamięci Migrena Parestezje Nadpobudliwość psychoruchowa Zespół niespokojnych nóg Dyskineza późna Napięciowy ból głowy		
Zaburzenia oka			Zaburzenia akomodacji oka Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Przeźulica słuchowa		
Zaburzenia czynności serca		Częstoskurcz	Kołatanie serca Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe		
Zaburzenia naczyniowe			Hipotensja ortostatyczna Nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Ból jamy ustnej i gardła Duszność		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudność i	Zaparcia Suchość ust Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej Ból w nadbrzuszu Zaburzenia wydzielania śliny Biegunka Dyspepsja Suchość warg Ból zęba		
Zaburzenia skóry oraz tkanki podskórnej		Nadmierna potliwość	Łysienie Nieprawidłowość wzrostu włosów Wysypka Pokrzywka		

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Szttywność mięśni	Bóle stawów Zwiększone napięcie mięśni Szttywność mięśniowo-szkieletowa Bóle mięśniowe Bóle kończyn Bóle szczęki		
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych			Bilirubinuria Dyzuria Zaburzenia mikcji Wielomocz Białkomocz Zaburzenia nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji	Brak miesiączki Bóle piersi Zaburzenia wytrysku Mlekotok Ginekomastia Nieregularny cykl miesiączkowy Rzadkie miesiączkowanie Dysfunkcje seksualne		
Zaburzenia wrodzone i genetyczne oraz obciążenia rodzinne			Zespół Tourette'a		
Ogólne zaburzenia i schorzenia w miejscu podania		Astenia Zmęczenie Drażliwość	Dreszcze Zaburzenia chodu Marazm Niesercowy ból w klatce piersiowej Gorączka		
Badania		Podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi Podwyższony poziom białka C-reaktywnego Obniżenie masy ciała Podwyższenie masy ciała	Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej Wynik pozytywny na przeciwciała przeciwtarczycowe Podwyższony poziom		

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
			aminotransferazy asparaginianowej Obniżony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi Podwyższony poziom cholesterolu we krwi Podwyższone stężenie glukozy we krwi Podwyższone stężenie insuliny we krwi Obniżony poziom testosteronu we krwi Wzrost stężenia TSH we krwi Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi Skrócenie odstępu PQ w EKG Obniżenie poziomu hemoglobiny Obniżenie poziomu HDL Obniżenie poziomu LDL		
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach			Umyślne przedawkowanie		

*Senność obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: nadmierna senność, ospałość i senność.

**Parkinsonizm obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: sztywność mięśniowa typu „koła zębatego”, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja, parkinsonizm i drżenie.

*** Dystonia obejmuje następujące działania niepożądane zaobserwowane u młodzieży: dystonia, kryzys okulogiryczny i kręcz karku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano klinicznie ciężkie przypadki reakcji skórnych i innych reakcji nadwrażliwości w powiązaniu z leczeniem lurazydonem, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

Szczególne zdarzenia dotyczące grupy farmakoterapeutycznej

Objawy pozapiramidowe (EPS): W krótkookresowych badaniach z kontrolą placebo u osób dorosłych częstość występowania zgłoszonych zdarzeń związanych z EPS, z wyjątkiem akatyzi i niepokoju psychoruchowego, wynosiła 13,5% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 5,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzi wynosiła 12,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 3,0% u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkookresowym badaniu

kontrolowanym placebo u młodzieży częstość występowania zgłaszanych zdarzeń związanych z EPS, z wyłączeniem akatyzy, wynosiła 5,1% u osób leczonych lurazydonem w porównaniu z 1,8% u osób otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzy wynosiła 8,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dystonia: Objawy dystonii, przedłużonego patologicznego skurczu różnych grup mięśniowych, mogą wystąpić u wrażliwych osób podczas pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcz mięśni szyi, niekiedy postępujący do uczucia ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) wysunięciem języka. Choć objawy te mogą wystąpić po małych dawkach, jednak występują częściej i z większą ciężkością i nasileniem po większych dawkach leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Zwiększone ryzyko ostrej dystonii obserwuje się u mężczyzn i pacjentów z młodszymi grupami wiekowymi.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa: Obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płuc i przypadki zakrzepicy żył głębokich, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - częstość nieznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania

Nie ma swoistej odtrutki na lurazydon, w związku z czym należy wdrożyć odpowiednie działania podtrzymujące i do czasu ustąpienia objawów prowadzić monitorowanie i ścisły nadzór pacjenta. Należy niezwłocznie wdrożyć monitorowanie układu krążenia, włącznie z ciągłym monitorowaniem EKG pod kątem możliwych zaburzeń rytmu serca. W razie zastosowania leczenia przeciwartmicznego należy pamiętać, że podanie dyzopiramidu, prokainamidu i chinidyny pacjentowi z ostrym przedawkowaniem lurazydonu może teoretycznie zagrażać wydłużeniem odstępu QT. Również po zastosowaniu bretylium może dojść do addytywnego działania α -adrenolitycznego bretylium i lurazydonu, powodując trudne do opanowania niedociśnienie.

Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć z zastosowaniem odpowiednich środków. Nie należy stosować adrenaliny i dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych o działaniu agonistycznym na receptory beta, gdyż stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w warunkach zablokowania receptorów alfa przez lurazydon. W wypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować leki przeciwcholinergiczne.

Należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeżeli pacjent jest nieprzytomny) oraz podanie węgla aktywnego razem ze środkiem przeczyszczającym.

W następstwie przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia świadomości, napady padaczkowe lub dystonie w obrębie głowy i szyi, co stwarza ryzyko zachłyśnięcia w razie wywołania wymiotów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne Kod ATC: N05AE05

Mechanizm działania

Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT_{2A} i 5-HT₇ z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α_2c i α_2a , wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.

Mechanizm działania mniej istotnego metabolitu lurazydonu, ID-14283, jest podobny do mechanizmu działania lurazydonu.

Obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej wykazało, że lurazydon podawany zdrowym ochotnikom w zakresie dawek od 9 do 74 mg powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania ¹¹C-raklopridu, ligandu receptora D2/D3, w obrębie jądra ogoniastego, skorupy i prążkowiec brzusznych.

Działanie farmakodynamiczne

W głównych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności lurazydonu podawano w dawkach 37-148 mg.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność lurazydonu w leczeniu schizofrenii wykazano w pięciu wielośrodkowych, 6-tygodniowych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, obejmujących pacjentów spełniających kryteria rozpoznania schizofrenii wg IV wydania klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV). Stosowane dawki lurazydonu, różne w tych pięciu badaniach, wynosiły od 37 do 148 mg lurazydonu raz na dobę. W badaniach krótkoterminowych pierwszorzędowe kryterium oceny skuteczności leczenia zdefiniowano jako średnia zmiana łącznej oceny, od punktu początkowego do szóstego tygodnia, w skali oceny objawów pozytywnych i negatywnych (ang. PANSS), zwalidowanym, wieloelementowym kwestionariuszu obejmującym pięć czynników oceniających objawy pozytywne, objawy negatywne, zdezorganizowane myślenie, niekontrolowaną wrogość/pobudzenie oraz lęk/depresję. W badaniach fazy III wykazano przewagę lurazydonu nad placebo pod względem skuteczności (patrz Tabela 2). Wykazano znamiennej różnicę wyników dla lurazydonu wobec placebo już od Dnia 4. Ponadto wykazano przewagę lurazydonu nad placebo w zdefiniowanym wcześniej drugorzędowym punkcie oceny końcowej w skali ogólnego wrażenia klinicznego, mierzącej ciężkość obecnych objawów (CGI-S). Skuteczność leku potwierdzono również we wtórnej analizie odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako $\geq 30\%$ zmniejszenie łącznej punktacji w skali PANSS wobec wartości wyjściowej).

Tabela 3

Badania dotyczące schizofrenii u dorosłych: Łączna ocena w skali oceny objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS) - zmiana od punktu początkowego do tygodnia 6 - MMRM dla badań D1050229, D1050231 i D1050233: analizowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)

Parametry badania	Placebo	Dawka lurazydonu (b)				Aktywny lek kontrolny (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Badanie D1050229	N = 124	N = 121	N = 118	N = 123	--	--
Średnia wyjściowa (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Średnia zmiana LS (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Różnica: leczenie vs placebo						
Wartość szacowana (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
Wartość p	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Badanie D1050231	N = 114	N = 118	--	N = 118	--	N = 121
Średnia wyjściowa (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)

Parametry badania	Placebo	Dawka lurazydonu (b)				Aktywny lek kontrolny (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Średnia zmiana LS (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Różnica: leczenie vs placebo						
Wartość szacowana (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
Wartość p	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Badanie D1050233	N = 120	--	N = 125	--	N = 121	N = 116
Średnia wyjściowa (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Średnia zmiana LS (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Różnica: leczenie vs placebo						
Wartość szacowana (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
Wartość p	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapina 15 mg w badaniu D1050231, kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu (XR) 600 mg w badaniu D1050233.

N oznacza liczbę pacjentów na modelową wartość szacunkową.

(b) Wartości p dla lurazydonu wobec placebo zostały skorygowane dla porównań wielokrotnych. Wartości p dla olanzapiny i kwetiapiny XR wobec placebo nie zostały skorygowane.

W krótkoterminowych badaniach nie zaobserwowano spójnej zależności odpowiedzi na dawkę.

Skuteczność lurazydonu w długoterminowym leczeniu podtrzymującym (w dawkach od 37 do 148 mg lurazydonu raz na dobę) wykazano w 12-miesięcznym badaniu równoważności (*non-inferiority*) z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu (w dawkach od 200 do 800 mg raz na dobę). Lurazydon był tak samo skuteczny (*non-inferior*) jak kwetiapina XR pod względem długości czasu do wystąpienia nawrotu schizofrenii. Lurazydon powodował niewielki wzrost masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) od wartości wyjściowej do wartości w 12. miesiącu (średnia (SD): odpowiednio, 0,73 (3,36) kg i 0,28 (1,17) kg/m²) w porównaniu z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu (odpowiednio, 1,23 (4,56) kg i 0,45 (1,63) kg/m²). Ogólnie, lurazydon nie miał istotnego wpływu na masę ciała i inne parametry metaboliczne, w tym na poziom cholesterolu całkowitego, triglicerydów i glukozy.

W długoterminowym badaniu bezpieczeństwa stosowania, pacjenci stabilni klinicznie leczeni byli lurazydonem w dawkach 37-111 mg lub rysperydonem w dawkach 2-6 mg. W badaniu tym wskaźnik nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy wynosił 20% dla lurazydonu i 16% dla rysperydonu. Różnica ta zbliżała się do statystycznej istotności, ale jej nie osiągnęła.

W badaniu długoterminowym zaprojektowanym w celu oceny utrzymywania się działania leku, lurazydon w porównaniu z placebo wykazywał większą skuteczność w podtrzymywaniu kontroli objawów i opóźnianiu nawrotów schizofrenii. Pacjenci po leczeniu fazy ostrej epizodu, u których osiągnięto stabilność objawów przez co najmniej 12 tygodni stosowania lurazydonu, byli następnie randomizowani metodą podwójnie ślepej próby i albo kontynuowali stosowanie lurazydonu, albo otrzymywali placebo, aż do nawrotu objawów schizofrenii. W pierwszorzędowej analizie czasu do wystąpienia nawrotu wykazano istotnie dłuższy czas do wystąpienia nawrotu ($p=0,039$) u pacjentów stosujących lurazydon w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, przy czym pacjenci przerywający leczenie bez nawrotu choroby, byli wykluczani z badania w momencie odstawienia leku. Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w 28. tygodniu szacowane metodą Kaplana-Meiera wynosiło 42,2% dla lurazydonu i 51,2% dla placebo. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z wszystkich przyczyn w 28. tygodniu wynosiło 58,2% dla lurazydonu i 69,9% dla placebo ($p=0,072$).

Dzieci i młodzież

Schizofrenia

Skuteczność produktu Latuda ustalono w 6-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu przedstawicieli młodzieży (13-17 lat), którzy spełniali kryteria

DSM-IV-TR dla schizofrenii (N=326). Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup przyjmujących stałe dawki produktu Latuda (37 lub 74 mg/na dobę) lub do grupy placebo.

Podstawowym narzędziem oceny objawów psychiatrycznych była skala PANSS. Kluczowym instrumentem pomocniczym była skala CGI-S.

Produkt Latuda, w obu grupach dawek, był lepszy od placebo w obniżeniu wyników PANSS i CGI-S w 6. tygodniu. Średnio, dawka 74 mg/na dobę nie dawała dodatkowej korzyści w porównaniu z dawką 37 mg/na dobę.

Pierwszorzędowe wyniki skuteczności podano w tabeli 4.

Tabela 4. Pierwszorzędowe wyniki skuteczności (wynik całkowity w skali PANSS) - zmiana wartości wyjściowej w stosunku do tyg. 6- MMRM dla badania dot. schizofrenii u młodzieży D1050301: Analizowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)

Statystyka badania	Placebo	Dawka lurazydonu (a)	
		37 mg	74 mg
Badanie D1050301	N=112	N=108	N=106
Średnia wyjściowa (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Średnia zmiana LS (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Różnica: leczenie vs. placebo			
Wartość szacowana (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
wartość p	--	0,0006	0,0008

N oznacza liczbę uczestników.

a) wartości p dla lurazydonu wobec placebo zostały skorygowane dla porównań wielokrotnych

Poprawa wyników CGI-S w 6 tygodniu dla grupy przyjmującej lurazydon 74 mg/na dobę ($-0,42 \pm 0,130$, skorygowane $p = 0,0015$), jak i dla grupy przyjmującej lurazydon 37 mg/na dobę ($-0,47 \pm 0,130$, skorygowane $p = 0,0008$). istotnie różniła się w porównaniu do grupy placebo.

Celem 104-tygodniowego badania przedłużonego (badanie D1050302) była ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności elastycznie dozowanego lurazydonu (18,5, 37, 55,5 lub 74 mg/dobę) u dzieci i młodzieży, którzy zakończyli 6-tygodniowy okres leczenia w trzech poprzednich badaniach dotyczących różnych wskazań. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla 271 osób chorych na schizofrenię, które zgłosiły się z badania D1050301. Spośród nich 186 osób (68,6%) ukończyło 52 tygodnie, a 156 osób (57,6%) zakończyło 104 tygodnie elastycznego dawkowania lurazydonu 18,5 do 74 mg/na dobę.

W przypadku uczestników, którzy kontynuowali po badaniu D1050301, średnia zmiana (95% CI) w wyniku całkowitym w skali PANSS wobec punktu wyjściowego DB wynosiła odpowiednio -26,5 (-28,5, -24,5) w tygodniu 28 LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) w tygodniu 52 LOCF oraz -29,5 (-31,8, -27,3) w tygodniu 104 LOCF/punkcie końcowym po OL, a średnia zmiana (95% CI) wobec punktu wyjściowego OL wyniosła odpowiednio -9,2 (-11,1, -7,2) w 28 tygodniu LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) w 52 tygodniu LOCF oraz -12,2 (-14,5, -9,8) w 104 tygodniu LOCF/punkcie końcowym po OL.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Krótkoterminowa skuteczność lurazydonu była badana w ramach 6-tygodniowego, wielośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania z udziałem dzieci i młodzieży (10-17 lat), którzy spełniali kryteria rozpoznania ciężkiego epizodu depresyjnego związanego z chorobą afektywną dwubiegunową typu I z lub bez szybkiej zmiany faz oraz bez cech psychotycznych (N=350), określone w Diagnostycznym i statystycznym podręczniku zaburzeń psychicznych, wydanie piąte (DSM-V). Pacjenci zostali

zrandomizowani do grupy przyjmującej lurazydon w zmiennej dawce 18-74 mg raz dziennie lub do grupy placebo.

Główny punkt końcowy skuteczności został zdefiniowany jako średnia zmiana w łącznej punktacji w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. *Children's Depression Rating Scale, Revised*, CDRS-R) od punktu początkowego do tygodnia 6. Wynik punktowy w Skali ogólnego wrażenia klinicznego nasilenia depresji – wersja do oceny choroby afektywnej dwubiegunowej (ang. *Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness*, CGI-BP-S) stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykazano statystycznie znaczące różnice na korzyść lurazydonu wobec placebo w odniesieniu do tych punktów końcowych w całej badanej populacji począwszy od tygodnia 2, które utrzymywały się podczas każdej wizyty do zakończenia badania. Nie osiągnięto jednak głównego i drugorzędowego punktu końcowego u młodszych pacjentów (w wieku poniżej 15 lat). Skorygowana względem placebo średnia zmiana LS (dla przedziału ufności 95%) od punktu początkowego do tygodnia 6 z zastosowaniem metody LOCF (Last Observation Carried Forward) dla łącznej punktacji w skali CDRS-R w grupie przyjmującej lurazydon wynosiła -1,8 (-5,6; 2,0) dla pacjentów w wieku 10-14 lat i -8,6 (-12,4; -4,8) dla pacjentów w wieku 15-17 lat (Tabela 5).

Profil bezpieczeństwa stosowania lurazydonu u dzieci biorących udział w tym krótkoterminowym badaniu jest ogólnie zgodny z tym obserwowanym u pacjentów dorosłych leczonych w zatwierdzonym wskazaniu, jednak u pacjentów należących do populacji dzieci wystąpiły różnice w częstości najczęstszych działań niepożądanych, dotyczące nudności (bardzo częste), biegunki (częste) i zmniejszonego apetytu (częste), w porównaniu do dorosłych (odpowiednio – częste, nieznanne i rzadkie).

Tabela 5 Choroba afektywna dwubiegunowa, badanie pediatryczne: Wynik punktowy w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. *Children's Depression Rating Scale, Revised*, CDRS-R) i Skali ogólnego wrażenia klinicznego nasilenia depresji – wersja do oceny ciężkości choroby afektywnej dwubiegunowej (ang. *Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness*, CGI-BP-S) (Depresja) – zmiana od punktu początkowego do tygodnia 6 - MMRM dla badania D1050326: Analizowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)

Parametry	Statystyka badania	Placebo	Lurazydon w dawce 18,5-74 mg (a) (b)
Główny punkt końcowy: Łączna punktacja w skali CDRS-R		N = 170	N = 173
	Średnia wyjściowa (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Średnia zmiana LS (SE)	-15,2 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Różnica: leczenie vs. placebo		
	Wartość szacowana (SE; p przedział ufności 95%)	--	-5,7 (1,39; -8,4 do -3,0)
	Wartość p	--	<0,001
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy: Wynik oceny depresji w skali CGI-BP-S		N = 170	N = 173
	Średnia wyjściowa (SD)	4,5	4,6
	Średnia zmiana LS (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Różnica: leczenie vs placebo		
	Wartość szacowana (SE; przedział ufności 95%)	--	-0,44 (0,112; -0,66 do -0,22)
	Wartość p	--	<0,001

N oznacza liczbę uczestników.

(a) Wartości p dla lurazydonu wobec placebo zostały skorygowane dla porównań wielokrotnych.

(b) Lurazydon w dawkach 18,5, 37, 55,5 i 74 mg odpowiada 20, 40, 60 i 80 mg chlorowodoru lurazydonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lurazydon osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1-3 godzin.

W badaniu oceniającym wpływ posiłku średnie wartości C_{max} i AUC lurazydonu zwiększyły się, odpowiednio, 2-3 razy i 1,5-2 razy, gdy produkt podawano z posiłkiem w porównaniu do wartości obserwowanych po podawaniu na czczo.

Dystrybucja

Średnia przybliżona pozorna objętość dystrybucji po podaniu 37 mg lurazydonu wyniosła 6000 l. Lurazydon w wysokim stopniu (~99%) wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Lurazydon jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Główne szlaki metabolizmu to N-dealkilacja oksydacyjna, hydroksylacja pierścienia norbornanowego oraz S-oksydacja.

Lurazydon jest metabolizowany do dwóch aktywnych metabolitów (ID-14283 i ID-14326) oraz dwóch nieaktywnych metabolitów (ID-20219 i ID-20220). Lurazydon i jego metabolity ID-14283, ID-14326, ID-20219 i ID-20220 odpowiadają w przybliżeniu za, odpowiednio, 11,4; 4,1; 0,4; 24 i 11% radioaktywności surowicy.

CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za rozkład aktywnego metabolitu ID-14283. Zarówno lurazydon, jak i jego aktywny metabolit ID-14283, przyczyniają się do działania farmakodynamicznego wynikającego z ich wpływu na receptory dopaminergiczne i serotoninergerne.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lurazydon nie jest substratem enzymów CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1.

Lurazydon *in vitro* nie wykazywał hamowania bezpośredniego ani słabego (bezpośredniego lub zależnego od czasu) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) aktywności enzymów cytochromu P450 (CYP) 1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, i CYP3A4. W oparciu o te dane, nie przewiduje się wpływu lurazydonu na farmakokinetykę produktów leczniczych będących substratami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. W przypadku stosowania produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, patrz punkt 4.5.

Lurazydon jest *in vitro* substratem nośników P-gp i BCRP. Lurazydon nie podlega czynnemu transportowi przez OATP1B1 ani OATP1B3.

Lurazydon jest *in vitro* inhibitorem P-gp, BCRP i OCT1 (patrz punkt 4.5). Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się, aby lurazydon wywierał klinicznie istotne działanie hamujące na nośniki OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K lub BSEP.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu lurazydonu wynosi 20-40 godzin. Po doustnym podaniu dawki znakowanej radioizotopem, około 67% dawki odzyskano ze stolca, a 19% z moczu. W moczu znajdowały się głównie różne metabolity; wydalenie związku macierzystego przez nerki było minimalne.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka lurazydonu jest proporcjonalna do dawki w zakresie całkowitej dawki dobowej od 18,5 mg do 148 mg. Stężenie stanu równowagi osiągane jest w ciągu 7 dni od rozpoczęcia podawania lurazydonu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące zdrowych ochotników w wieku ≥ 65 lat. Zebrane dane wskazują, że ekspozycja jest podobna do występującej u osób w wieku < 65 lat. Jednakże można oczekiwać zwiększenia ekspozycji u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stężenie lurazydonu w surowicy jest zwiększone u zdrowych ochotników z zaburzeniami czynności wątroby klasy A, B lub C wg Childa-Pugha, z ekspozycją zwiększoną, odpowiednio, 1,5-, 1,7- i 3-krotnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stężenie lurazydonu w surowicy jest zwiększone u zdrowych ochotników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z ekspozycją zwiększoną, odpowiednio, 1,5-, 1,9- i 2,0-krotnie. Nie oceniano osób ze schyłkową niewydolnością nerek ($CrCl < 15$ ml/min).

Płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy płciami w zakresie farmakokinetyki lurazydonu w analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów ze schizofrenią.

Rasa

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie farmakokinetyki lurazydonu w analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów ze schizofrenią. Stwierdzono, że u pacjentów pochodzenia azjatyckiego ekspozycja na lurazydon jest 1,5-większa, niż u pacjentów rasy białej.

Palenie tytoniu

Wyniki badań *in vitro* z użyciem ludzkich enzymów wątrobowych wskazują, że lurazydon nie jest substratem CYP1A2; w związku z tym palenie tytoniu nie powinno mieć wpływu na farmakokinetykę lurazydonu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę lurazydonu u dzieci i młodzieży oceniono w grupie dzieci w wieku 6-12 lat liczącej 47 osób oraz w grupie młodzieży w wieku 13-17 lat liczącej 234 osoby. Lurazydon podawano w postaci lurazydonu chlorowodoru w dawkach dobowych wynoszących 20, 40, 80, 120 mg (6-17 lat) lub 160 mg (tylko w grupie 10-17 lat) do 42 dni. Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy uzyskanym stężeniem w surowicy krwi a wiekiem czy masą ciała. U dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat farmakokinetyka lurazydonu jest zasadniczo porównywalna do stwierdzanej u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane w konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Główne obserwacje z badań toksyczności lurazydonu po podaniu wielokrotnym obejmują zmiany stężenia hormonów pochodzenia ośrodkowego, spowodowane przez zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy u szczurów, psów i małp. Wysokie stężenie prolaktyny w surowicy w długookresowych badaniach z podaniem wielokrotnym u samic szczurów związane było z działaniem na kości, nadnercza i tkanki narządów rozrodczych. Wysokie stężenie prolaktyny w surowicy w długookresowym badaniu z podaniem wielokrotnym u psów związane było z działaniem na tkanki narządów rozrodczych u samców i samic.

U szczurów lurazydon nie miał wpływu na rozród u samców i samic po dawkach doustnych wynoszących, odpowiednio, 150 i 0,1 mg/kg/dobę chlorowodoru lurazydonu, ani na wczesny rozwój zarodkowy po dawce doustnej 15 mg/kg/dobę chlorowodoru lurazydonu.

W badaniu płodności obejmującym samice szczurów stwierdzono wydłużenie rui i opóźnienie kopulacji po dawce $\geq 1,5$ mg/kg/dobę chlorowodoru lurazydonu, natomiast po dawce 150 mg/kg/dobę chlorowodoru lurazydonu stwierdzono zmniejszenie wskaźników kopulacji i płodności oraz liczby

ciałek żółtych, zagnieżdżonych zarodków oraz żywych płodów. Działania te były spowodowane przez hiperprolaktynemię po podawaniu lurazydonu, co miało wpływ na ruję i zachowania kopulacyjne, jak również na utrzymanie ciała żółtego u samic szczurów, powodując zmniejszenie liczby zagnieżdżonych zarodków i żywych płodów. Uważa się, że takie działanie związane z prolaktyną nie ma znaczenia dla rozrodu człowieka.

Po podaniu ciężarnym samicom szczurów pojedynczej dawki lurazydonu 10 mg/kg chlorowodorku lurazydonu stwierdzono ekspozycję płodów na lek. W badaniu prowadzonym w celu określenia dawki optymalnej dawka 150 mg/kg/dobę chlorowodorku lurazydonu powodowała opóźnienie wzrostu płodów bez objawów działania teratogennego. Lurazydon nie miał działania teratogennego u szczurów ani królików po ekspozycji podobnej lub mniejszej od odpowiadającej maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi (148 mg lurazydonu).

W ostatecznym badaniu toksyczności u młodych szczurów nie stwierdzono zwiększonej wrażliwości młodych zwierząt na wpływ lurazydonu na masę ciała, spożycie pokarmu i obserwacje kliniczne, ale zaobserwowano też podobne efekty jak u dorosłych szczurów (opóźnienia wzrostu i rozwoju oraz hiperprolaktynemię). Nadpobudliwość, która była widoczna w przypadku dawki ≥ 3 mg/kg/na dobę w okresie po leczeniu, odnotowano również dla innych antagonistów receptorów D2. Nieco mniejszą masę ciała zaraz po urodzeniu oraz mniejszy przyrost masy ciała w okresie poporodowym odnotowano u potomstwa młodych szczurów, którym wcześniej podawano ≥ 30 mg/kg/na dobę. Przy braku zaobserwowanych szkodliwych zmian (NOAEL) dla dawki 3 mg/kg/na dobę, narażenie na lurazydon i większość metabolitów było niższe niż w zalecanej klinicznej dawce u młodzieży w wieku 13 lat i więcej.

Lurazydon przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

Nie wykazano działania toksycznego lurazydonu w serii testów. W badaniach rakotwórczości u myszy i szczurów zaobserwowano nowotwory gruczołu sutkowego i (lub) przysadki mózgowej, które najprawdopodobniej związane były ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi. Obserwacje te są częste u gryzoni otrzymujących przeciwpsychotyczne leki blokujące receptory dopaminowe D2 i uważane są za swoiste dla gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E 421)

Skrobia żelowana

Kroskarmeloza sodowa (E 468)

Hypromeloza 2910 (E 464)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910 (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000

Wosk Carnauba (E 903)

Latuda 37 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E 421)

Skrobia żelowana

Kroskarmeloza sodowa (E 468)

Hypromeloza 2910 (E 464)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910 (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000

Wosk Carnauba (E 903)

Latuda 74 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E 421)

Skrobia żelowana

Kroskarmeloza sodowa (E 468)

Hypromeloza 2910 (E 464)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910 (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 8000

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Indygotyna (E 132)

Wosk Carnauba (E 903)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawiera 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 lub 98 x 1 tabletek w blistrach z dwóch warstw folii aluminiowej z perforacją oddzielającą pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Viale Amelia 70, 00181

Rzym - Włochy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane
EU/1/14/913/001-007

Latuda 37 mg tabletki powlekane
EU/1/14/913/008-014

Latuda 74 mg tabletki powlekane
EU/1/14/913/015-021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane
lurazydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 18,6 mg lurazydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 x 1 tabletki powlekana
28 x 1 tabletki powlekana
30 x 1 tabletki powlekana
56 x 1 tabletki powlekana
60 x 1 tabletki powlekana
90 x 1 tabletki powlekana
98 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Latuda 18.5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane
lurazydon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Latuda 37 mg tabletki powlekane
lurazydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodrek lurazydonu odpowiadający 37,2 mg lurazydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 x 1 tabletki powlekana
28 x 1 tabletki powlekana
30 x 1 tabletki powlekana
56 x 1 tabletki powlekana
60 x 1 tabletki powlekana
90 x 1 tabletki powlekana
98 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Latuda 37 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latuda 37 mg tabletki powlekane
lurazydon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Latuda 74 mg tabletki powlekane
lurazydon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 74,5 mg lurazydonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 x 1 tabletki powlekana
28 x 1 tabletki powlekana
30 x 1 tabletki powlekana
56 x 1 tabletki powlekana
60 x 1 tabletki powlekana
90 x 1 tabletki powlekana
98 x 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Latuda 74 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latuda 74 mg tabletki powlekane
lurazydon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Latuda 18,5 mg tabletki powlekane
Latuda 37 mg tabletki powlekane
Latuda 74 mg tabletki powlekane
lurazydon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Latuda i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Latuda
3. Jak przyjmować lek Latuda
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Latuda
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Latuda i w jakim celu się go stosuje

Lek Latuda zawiera substancję czynną o nazwie lurazydon, która należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi. Stosowany jest w leczeniu objawów schizofrenii u dorosłych pacjentów (od 18. roku życia) i młodzieży w wieku 13-17 lat. Działanie lurazydonu polega na blokowaniu receptorów w mózgu, do których przyłącza się dopamina i serotonina. Dopamina i serotonina są neuroprzekaznikami (substancjami umożliwiającymi komórkom nerwowym komunikowanie się między sobą) związanymi z występowaniem objawów schizofrenii. Poprzez blokowanie tych receptorów lurazydon pomaga normalizować aktywność mózgu, zmniejszając objawy schizofrenii.

Schizofrenia jest zaburzeniem, w którym występują objawy, takie jak słyszenie, widzenie lub odczuwanie nieistniejących rzeczy, błędne przekonania, niezwykła podejrzliwość, wycofanie, niespójna mowa oraz spłylenie zachowań i emocji. Osoby z tym zaburzeniem mogą także odczuwać depresję, lęk, winę lub napięcie. Lek ten stosowany jest w celu złagodzenia objawów schizofrenii.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Latuda

Kiedy nie przyjmować leku Latuda:

- jeśli pacjent ma uczulenie na lurazydon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą wpłynąć na stężenie lurazydonu we krwi, czyli:
 - leki przeciwko zakażeniom grzybiczym, takie jak itrakonazol, ketokonazol (z wyjątkiem ketokonazolu w szamponie), pozakonazol lub worykonazol
 - leki przeciwko zakażeniom, takie jak antybiotyk klarytromycyna lub telitromycyna
 - leki przeciwko zakażeniu HIV, takie jak kobicystat, indynawir, nelfinawir, rytonawir i sakwinawir
 - leki na przewlekłe zapalenie wątroby, takie jak boceprewir i telaprewir

- lek na depresję, nefazodon
- lek na gruźlicę, ryfampicyna
- leki stosowane w napadach padaczkowych, takie jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina
- produkty ziołowe stosowane w leczeniu depresji, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Może upłynąć kilka dni, zanim ten lek zacznie w pełni działać. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tego leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Latuda lub podczas leczenia, należy omówić to z lekarzem, zwłaszcza jeśli:

- pacjent ma myśli samobójcze lub wykazuje zachowania samobójcze
- pacjent ma chorobę Parkinsona lub otępienie
- u pacjenta rozpoznano kiedykolwiek stan objawiający się wysoką gorączką i sztywnością mięśni (nazywany złośliwym zespołem neuroleptycznym) lub pacjent odczuwał kiedykolwiek sztywność i drżenie mięśni albo miał problemy z poruszaniem (objawy pozapiramidowe) lub nieprawidłowe ruchy języka lub twarzy (późne dyskinezy). Należy pamiętać, że ten lek może wywołać takie dolegliwości
- pacjent ma chorobę serca lub otrzymuje leki stosowane w chorobie serca powodujące skłonność do niskiego ciśnienia krwi, lub ktoś z członków rodziny pacjenta ma zaburzenia rytmu serca (w tym wydłużenie odstępu QT)
- pacjent ma w wywiadzie napady padaczkowe lub padaczkę
- u pacjenta lub kogoś z jego rodziny występowały zakrzepy krwi, gdyż leki przeciwko schizofrenii wiążą się z powstawaniem zakrzepów krwi
- pacjent ma powiększone piersi (u mężczyzn, ginekomastia), u pacjenta występuje mleczna wydzielina z piersi (mlekotok), brak miesiączkowania lub zaburzenia erekcji
- pacjent ma cukrzycę lub skłonność do cukrzycy
- pacjent ma zaburzoną czynność nerek
- pacjent ma zaburzoną czynność wątroby
- masa ciała pacjenta się zwiększyła
- u pacjenta następuje spadek ciśnienia krwi podczas wstawania, co może powodować omdlenia
- uzależnienie od opioidów (leczony buprenorfiną), silny ból (leczony opioidami), depresja lub inne schorzenia leczone antydepresantami. Stosowanie tych leków razem z lekiem Latuda może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz „Lek Latuda a inne leki”).

Jeśli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych stanów, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który może uznać za właściwe zmianę dawki leku, dokładniejsze monitorowanie stanu pacjenta lub przerwanie stosowania leku Latuda.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku dzieciom poniżej 13. roku życia.

Lek Latuda a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Ma to szczególne znaczenie, jeżeli pacjent przyjmuje:

- jakiegokolwiek leki działające na mózg, gdyż mogą one negatywnie wpłynąć na działanie leku Latuda na mózg
- leki obniżające ciśnienie krwi, lek Latuda może bowiem także obniżyć ciśnienie krwi
- leki przeciwko chorobie Parkinsona i zespołowi niespokojnych nóg (np. lewodopa), gdyż ten lek może osłabić ich działanie
- leki zawierające pochodne alkaloidów sporyszu (stosowane w leczeniu migreny) oraz inne leki, w tym terfenadynę i astemizol (stosowane w leczeniu kataru siennego i innych objawów

alergicznym), cyzapryd (stosowany w leczeniu problemów z trawieniem), pimozyd (stosowany w leczeniu chorób psychicznych), chinidynę (stosowana w leczeniu chorób serca), beprydyl (stosowany w leczeniu bólu w klatce piersiowej)

- leki zawierające buprenorfinę (stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów), opioidy (stosowane w leczeniu silnego bólu) lub leki przeciwdepresyjne, takie jak moklobemid, tranilcypromina, citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, doksepina lub trimipramina. Leki te mogą wchodzić w interakcje z lekiem Latuda i mogą wystąpić objawy takie jak mimowolne, rytmiczne skurcze mięśni, w tym mięśni kontrolujących ruch oka, pobudzenie, halucynacje, śpiączka, nadmierne pocenie się, drżenie, przesadne odruchy, zwiększone napięcie mięśni, temperatura ciała powyżej 38°C. W przypadku wystąpienia takich objawów należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który może uznać za konieczne zmianę dawki takiego leku podczas leczenia lekiem Latuda.

Następujące leki mogą spowodować zwiększenie stężenia lurazydonu we krwi:

- diltiazem (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi)
- erytromycyna (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń)
- flukonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- werapamil (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub bólu w klatce piersiowej)

Następujące leki mogą spowodować zmniejszenie stężenia lurazydonu we krwi:

- amprenawir, efawirenz, etrawiryna (stosowane w leczeniu zakażenia HIV)
- aprepitant (stosowany w leczeniu mdłości i wymiotów)
- armodafinil, modafinil (stosowane w leczeniu senności)
- bozentan (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub owrzodzenia palców)
- nafcylicyna (stosowana w leczeniu zakażeń)
- prednizon (stosowany w leczeniu chorób zapalnych)
- rufinamid (stosowany w leczeniu napadów padaczkowych)

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi, który może uznać za konieczne zmianę dawki leku Latuda.

Stosowanie leku Latuda z jedzeniem, pić i alkoholem

Podczas przyjmowania tego leku należy unikać picia alkoholu, ponieważ alkohol nasila negatywne działanie leku.

Podczas przyjmowania tego leku nie należy pić soku grejpfrutowego. Grejpfruty mogą wpłynąć na działanie tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży, chyba że zostało to uzgodnione z lekarzem.

Jeżeli lekarz uzna, że potencjalne korzyści z leczenia w okresie ciąży przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla nienarodzonego dziecka, będzie dokładnie monitorował stan dziecka po urodzeniu. Wynika to z faktu, że u noworodków, których matki przyjmowały lurazydon w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnie 3 miesiące), mogą wystąpić następujące objawy:

- drżenie, sztywność i (lub) zwiotczenie mięśni, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem i trudności z pobieraniem pokarmu.

Jeżeli u dziecka wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie wiadomo, czy lurazydon przenika do mleka matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia tym lekiem może wystąpić senność, zawroty głowy lub zaburzenia widzenia (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć rowerem ani obsługiwać żadnych narzędzi czy maszyn, dopóki nie będzie wiadomo, czy ten lek nie działa na pacjenta w niekorzystny sposób.

Lek Latuda zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Latuda

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz ustali dawkę dla konkretnego pacjenta uwzględniając:

- reakcję pacjenta na zastosowaną dawkę
- ewentualne przyjmowanie przez pacjenta innych leków (patrz punkt 2, „Lek Latuda a inne leki”)
- ewentualne problemy pacjenta z nerkami lub wątrobą.

Dorośli (od 18. roku życia)

Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg raz na dobę.

Lekarz może zwiększać lub zmniejszać tę dawkę w zakresie od 18,5 mg do 148 mg raz na dobę.

Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 148 mg raz na dobę.

Młodzież w wieku 13-17 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę.

Dawka może być zwiększona lub zmniejszona przez lekarza w zakresie od 37 do 74 mg raz na dobę.

Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 74 mg.

Jak przyjmować lek Latuda

Tabletkę/tabletki leku należy połknąć w całości popijając wodą, aby nie poczuć ich gorzkiego smaku.

Pacjent powinien przyjmować dawkę leku regularnie, codziennie o tej samej porze, co ułatwia pamiętanie o przyjęciu leku. Lek ten należy przyjmować z pokarmem lub bezpośrednio po posiłku, co ułatwia wchłanianie leku przez organizm i umożliwia jego lepsze działanie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Latuda

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Latuda, należy natychmiast skontaktować się ze swoim lekarzem. U pacjenta może wystąpić senność, zmęczenie, nieprawidłowe ruchy ciała, problemy ze stanem i chodzeniem, zawroty głowy spowodowane niskim ciśnieniem krwi oraz nieprawidłowa praca serca.

Pominięcie przyjęcia leku Latuda

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent pominie jedną dawkę leku, należy przyjąć kolejną dawkę w następnym dniu. Jeśli pacjent pominie dwie lub więcej dawek, należy skontaktować się ze swoim lekarzem.

Przerwanie przyjmowania leku Latuda

Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie tego leku, utraci efekty jego działania. Nie należy przerywać stosowania tego leku, jeśli nie zaleci tego lekarz, ponieważ objawy choroby mogą wtedy powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- ciężka reakcja alergiczna objawiająca się gorączką, obrzękiem ust, twarzy, warg lub języka, dusznością, swędzeniem, wysypką skórą i niekiedy spadkiem ciśnienia krwi (nadwrażliwość). Reakcje takie są obserwowane często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów).
- ciężka wysypka z pęcherzami na skórze, w obrębie ust, oczu oraz narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona). Taka reakcja występuje z nieznaną częstością.
- gorączka, pocenie się, sztywność mięśni i zaburzenia świadomości. Mogą to być objawy stanu nazywanego złośliwym zespołem neuroleptycznym. Reakcje te występują rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów).
- zakrzepy krwi w żyłach, zwłaszcza w nogach (objawy obejmują obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg), które to zakrzepy mogą przepłynąć naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności z oddychaniem. Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast zwrócić się po poradę lekarską.

Mogą także wystąpić następujące działania niepożądane u dorosłych:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie niepokoju i niemożność siedzenia nieruchomo
- nudności (mdłości)
- bezsenność

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Parkinsonizm: jest to ogólny termin medyczny obejmujący wiele objawów, takich jak zwiększone wydzielanie śliny; ślinienie się; drżenie mięśni przy zginaniu kończyn; spowolnione, ograniczone lub upośledzone ruchy ciała; brak ekspresji twarzy; napięcie mięśni, sztywność szyi; sztywność mięśni; chodzenie drobnymi, szybkimi krokami, z powłóceniem nogami, i brak normalnych współruchów ramion przy chodzeniu; uporczywe mruganie oczami w reakcji na stukanie w czoło (nieprawidłowy odruch)
- zaburzenia mowy, nietypowe ruchy mięśni; zespół objawów określanych jako objawy pozapiramidowe (ang. EPS), do których należą nietypowe, bezcelowe mimowolne ruchy mięśni
- szybkie bicie serca
- podwyższone ciśnienie krwi
- zawroty głowy
- skurcze i sztywność mięśni
- wymioty
- biegunka
- ból pleców
- wysypka i swędzenie
- niestrawność
- suchość w ustach lub nadmierne ślinienie się
- ból brzucha
- senność, zmęczenie, pobudzenie i lęk
- przyrost masy ciała
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (enzymu występującego w mięśniach) wykazane w badaniach krwi
- zwiększenie stężenia kreatyniny (wskaźnika czynności nerek) wykazane w badaniach krwi.
- zmniejszenie apetytu

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- niewyraźna mowa
- koszmary senne
- trudności z przełykaniem
- podrażnienie błony śluzowej żołądka
- nagłe uczucie lęku
- drgawki (napady)
- bóle w klatce piersiowej
- bóle mięśni
- chwilowa utrata przytomności
- uczucie wirowania
- zaburzenia przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu
- powolna praca serca
- bóle stawów
- problemy z chodzeniem
- usztywniona postawa ciała
- zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi (cukier we krwi), zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych (wykazane w badaniach krwi)
- zwiększone ciśnienie krwi
- spadek ciśnienia krwi przy wstawaniu, co może spowodować omdlenie
- przeziębienie
- uderzenia gorąca
- nieostre widzenie
- potliwość
- ból podczas oddawania moczu
- niekontrolowane ruchy ust, języka i kończyn (późne dyskinezy)
- niskie stężenie sodu we krwi, mogące powodować zmęczenie i dezorientację, drżenie mięśni, drgawki i śpiączkę (hiponatremia)
- brak energii (letarg)
- gazy jelitowe
- ból szyi
- problemy z erekcją
- bolesne krwawienia miesięczne lub brak krwawień
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (które rozprawdzają tlen w organizmie)

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób):

- rhabdomyoliza, czyli rozpad włókien mięśniowych, prowadzący do uwolnienia zawartości włókien mięśniowych (mioglobiny) do krwioobiegu, co objawia się bólem mięśni, nudnościami, uczuciem splątania, nieprawidłową szybkością i rytmem pracy serca i, ewentualnie, ciemną barwą moczu
- zwiększenie liczby eozynofików (pewnego typu białych krwinek)
- opuchlizna pod powierzchnią skóry (obrzęk naczynioruchowy)
- rozmyślne samouszkodzenie ciała
- zdarzenie mózgowo- naczyniowe
- niewydolność nerek
- zmniejszenie liczby białych krwinek (zwalczających zakażenia)
- bóle piersi, wydzielanie mleka z piersi
- nagły zgon

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zmniejszenie liczby komórek z podgrupy białych krwinek (neutrofilii)
- zaburzenia snu

- u noworodków widoczne mogą być takie objawy, jak pobudzenie, nasilenie lub osłabienie napięcia mięśni, drżenie mięśni, senność, problemy z oddychaniem lub karmieniem
- nieprawidłowe powiększenie piersi

W grupie osób w podeszłym wieku z otępieniem zaobserwowano niewielki wzrost liczby zgonów pacjentów przyjmujących leki przeciwko schizofrenii w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących tych leków.

U młodzieży mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie niepokoju i niezdolność do siedzenia w miejscu
- ból głowy
- senność
- nudności (złe samopoczucie)

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób):

- Zwiększenie lub zmniejszenie apetytu
- nietypowe sny
- problemy z zaśnięciem, napięcie, pobudzenie, lęk i drażliwość
- osłabienie fizyczne, zmęczenie
- depresja
- zaburzenia psychotyczne: termin medyczny odnoszący się do wielu chorób psychicznych powodujących zaburzenia myślenia i postrzegania; pacjenci z psychozami tracą kontakt z rzeczywistością
- objawy schizofrenii
- trudność w skupianiu uwagi
- uczucie wirowania
- nietypowe mimowolne ruchy (dyskinezy)
- nieprawidłowe napięcie mięśni, w tym kręcz karku i mimowolne odchylenie oczu w górę
- parkinsonizm: termin medyczny odnoszący się do szeregu objawów, które obejmują nadmierne wydzielanie śliny, ślinę wyciekającą z ust, nagłe szarpnięcia podczas zginania kończyn, powolne, ograniczone lub upośledzone ruchy ciała, brak wyrazu twarzy, napięcie mięśni, sztywność karku, sztywność mięśni, drobne, powłóczyście, pośpieszne kroki i brak właściwego ruchu ramion podczas chodzenia, uporczywe mruganie w reakcji na stukanie w czoło (nieprawidłowe odruchy)
- szybkie bicie serca
- trudności w wypróżnianiu się (zatwardzenie)
- suchość ust lub nadmierne wydzielanie śliny
- wymioty
- potliwość
- sztywność mięśni
- problemy z erekcją
- podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej (enzymu mięśniowego) obserwowane w badaniach krwi
- wzrost stężenia prolaktyny (hormonu) we krwi obserwowany w badaniach krwi
- przyrost lub utrata masy ciała

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- nadwrażliwość
- przeziębienie, infekcja gardła i nosa
- zwiększona aktywność tarczycy, zapalenie tarczycy
- zachowania agresywne, zachowania impulsywne
- apatia
- stan splątania

- nastrój depresyjny
- utrata kontaktu z prawidłowymi procesami myślowymi (zaburzenia dysocjacyjne)
- halucynacje (słuchowe lub wzrokowe)
- myśli mordercze
- trudności z zaśnięciem
- wzrost lub obniżenie pożądania seksualnego
- brak energii
- zmiany stanu psychicznego
- obsesje
- uczucie ostrego i obezwładniającego lęku (atak paniki)
- wykonywanie mimowolnych, bezcelowych ruchów, (nadpobudliwość psychoruchowa)
- nadpobudliwość mięśni ciała (hiperkinezja), niemożność odpoczynku (niepokój ruchowy)
- niekontrolowana chęć poruszania nogami (zespół niespokojnych nóg), niekontrolowane ruchy ust, języka i kończyn (dyskineza późna)
- zaburzenia snu
- myśli samobójcze
- zaburzenia myślenia
- niestabilność (uczucie wirowania)
- zmiany w odczuwaniu smaku
- zaburzenia pamięci
- nieprawidłowe uczucie na skórze (parestezje)
- uczucie noszenia ciasnej opaski wokół głowy (napięciowy ból głowy), migreny.
- trudności podczas skupiania wzroku, nieostre widzenie
- zwiększona wrażliwość słuchu
- palpacje, zmiany w rytmie serca
- spadek ciśnienia krwi na stojąco, co może powodować omdlenia
- podniesione ciśnienie krwi
- ból brzucha lub zaburzenia
- brak lub niedobór wydzielania śliny
- biegunka
- niestrawność
- suchość warg
- ból zęba
- częściowy lub całkowity brak włosów, nieprawidłowość wzrostu włosów
- wysypka, pokrzywka
- skurcze i sztywność mięśni, bóle mięśniowe
- bóle stawów, bóle ramion i nóg, bóle szczęki
- obecność bilirubiny w moczu, obecność białka w moczu, marker czynności nerek
- bóle lub trudności w oddawaniu moczu, częste oddawanie moczu, zaburzenia czynności nerek
- dysfunkcje seksualne
- trudności podczas wytrysku
- nieprawidłowe powiększenie piersi, bóle piersi, wydzielanie mleka z piersi
- nieregularne cykle menstruacyjne bądź ich brak
- wydawanie niekontrolowanych dźwięków i wykonywanie niekontrolowanych ruchów (zespół Tourette'a)
- dreszcze
- trudności z chodzeniem
- marazm
- bóle w klatce piersiowej
- gorączka
- umyślnie przedawkowanie
- wpływ na czynność tarczycy, widoczne w badaniach krwi wzrost cholesterolu we krwi, wzrost stężenia trójglicerydów we krwi, obniżenie poziomu HDL, zmniejszenie poziomu LDL

- wzrost poziomu glukozy we krwi (cukru we krwi), wzrost poziomu stężenia insuliny we krwi, wzrost niektórych enzymów wątrobowych (marker funkcji wątroby), obserwowany w badaniach krwi
- wzrost lub spadek poziomu testosteronu we krwi, wzrost stężenia TSH we krwi obserwowany w badaniach krwi
- zmiany w EKG
- spadek poziomu hemoglobiny, spadek poziomu białych krwinek (zwalczających infekcje) obserwowany w badaniach krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Latuda

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Latuda

- Substancją czynną leku jest lurazydon.
Każda tabletki 18,5 mg zawiera chlorowoderek lurazydonu odpowiadający 18,6 mg lurazydonu.
Każda tabletki 37 mg zawiera chlorowoderek lurazydonu odpowiadający 37,2 mg lurazydonu.
Każda tabletki 74 mg zawiera chlorowoderek lurazydonu odpowiadający 74,5 mg lurazydonu.
- Pozostałe składniki to: mannitol, skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza 2910, magnezu stearynian (E 470b), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, żelaza tlenek żółty (E 172) (w tabletkach 74 mg), indygotyna (E 132) (w tabletkach 74 mg) oraz wosk Carnuba (E 903).

Jak wygląda lek Latuda i co zawiera opakowanie

- Latuda 18,5 mg tabletki powlekane są to okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do białawego, z wytłoczonym napisem ‘LA’.
- Latuda 37 mg tabletki powlekane są to okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do białawego, z wytłoczonym napisem ‘LB’.
- Latuda 74 mg tabletki powlekane są to owalne tabletki powlekane w kolorze bladezielonym, z wytłoczonym napisem ‘LD’.

Tabletki powlekane Latuda dostępne są w opakowaniach zawierających 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 lub 98 x 1 tabletek w blistrach z dwóch warstw folii aluminiowej z perforacją oddzielającą pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/ Belgique/ Belgien CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Lithuania/ Lietuva CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Bulgaria/ България Анжелини Фарма България ЕООД office@angelini.bg	Luxembourg/ Luxemburg CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Czech Republic/ Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Hungary/ Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft office@angelini.hu
Denmark/ Danmark CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Malta CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Germany/ Deutschland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Netherlands/ Nederland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Estonia/ Eesti CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Norway/ Norge CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Greece/ Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Austria/ Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
Spain/ España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: + 34 93 253 45 00	Poland/ Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda apoio.utente@angelini.pt

Croatia/ Hrvatska Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Romania/ România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovenia/ Slovenija Bonifar d.o.o. Tel: + 386 1 235 0490
Iceland/ Ísland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Slovak republic/ Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk
Italy/ Italia Angelini S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Suomi/ Finland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Cyprus/ Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ info@angelinipharma.gr	Sweden/ Sverige CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com
Latvia/ Latvija CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com	Northern Ireland CNX Therapeutics Netherlands B.V. medinfo@cnx-therapeutics.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.