

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Lurasidon Teva, 18,5 mg, film tablete

Δ

Lurasidon Teva, 37 mg, film tablete

Δ

Lurasidon Teva, 74 mg, film tablete

INN: lurasidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lurasidon Teva, 18,5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži lurasidon-hidrohlorid što odgovara 18,6 mg lurasidona.

Lurasidon Teva, 37 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži lurasidon-hidrohlorid što odgovara 37,2 mg lurasidona.

Lurasidon Teva, 74 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži lurasidon-hidrohlorid što odgovara 74,5 mg lurasidona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Lurasidon Teva, 18,5 mg, film tablete

Bele do skoro bele, okrugle film tablete na kojima je sa jedne strane utisnuta oznaka „LL" i bez bilo kakve oznake sa druge strane, prečnika 6,1 mm.

Lurasidon Teva, 37 mg, film tablete

Bele do skoro bele, okrugle film tablete na kojima je sa jedne strane utisnuta oznaka „LI" i bez bilo kakve oznake sa druge strane, prečnika 8,1 mm.

Lurasidon Teva, 74 mg, film tablete

Svetlo zelene do zelene, ovalne film tablete na kojima je sa jedne strane utisnuta oznaka „LH" i bez bilo kakve oznake sa druge strane, dimenzija 12,1 mm x 7,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lurasidon Teva je indikovao za lečenje shizofrenije kod odraslih i adolescenata uzrasta 13 godina i starijih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasla populacija

Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno. Nije potrebna titracija početne doze. Lek je efikasan u rasponu doza od 37 do 148 mg jednom dnevno. Povećanje doze treba da se zasniva na proceni lekara i zabeleženom kliničkom odgovoru. Maksimalna dnevna doza od 148 mg se ne sme prekoračiti.

Kod pacijenata koji su primali doze veće od 111 mg jednom dnevno i prekinuli terapiju na duže od 3 dana, terapiju treba ponovo započeti dozom od 111 mg jednom dnevno i postepeno titrirati do optimalne doze. Kod primene svih ostalih doza leka, pacijenti mogu ponovo započeti terapiju dozom pre prekida terapije bez potrebe za titracijom doze.

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno. Nije potrebna titracija početne doze. Lek je efikasan u rasponu doza od 37 do 74 mg jednom dnevno. Povećanje doze treba da se zasniva na proceni lekara i zabeleženom kliničkom odgovoru. Maksimalna dnevna doza od 74 mg se ne sme prekoračiti. Za primenu kod dece lurasidon treba da propisuje lekar sa iskustvom u oblasti psihijatrije kod pedijatrijske populacije.

Prilagođavanje doze zbog interakcija

Preporučuje se početna doza od 18,5 mg, a najveća doza lurasidona ne sme biti veća od 74 mg jednom dnevno u kombinaciji sa umerenim CYP3A4 inhibitorima. Prilagođavanje doze lurasidona može biti neophodno u kombinaciji sa slabim ili umerenim CYP3A4 induktorima (videti odeljak 4.5). Za informacije u vezi sa istovremenom primenom sa snažnim inhibitorima i induktorima CYP3A4 videti odeljak 4.3.

Prelazak sa jednog na drugi antipsihotik

Zbog razlika u farmakodinamskim i farmakokinetičkim profilima među lekovima sa antipsihotičnim dejstvom, potreban je nadzor kliničkog lekara kada se prelazak na terapiju drugim antipsihotikom smatra medicinski adekvatnim.

Starije osobe

Preporučeno doziranje za starije pacijente sa normalnom bubrežnom funkcijom ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$) je isto kao i kod odraslih osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, budući da stariji pacijenti mogu imati smanjenu bubrežnu funkciju, može biti potrebno prilagođavanje doze u skladu sa funkcijom bubrega (videti u nastavku teksta odeljak „Oštećenje funkcije bubrega”).

Podaci o lečenju starijih osoba većim dozama lurasidona su ograničeni. Nema podataka o lečenju starijih osoba lurasidonom u dozi od 148 mg. Potreban je oprez pri primeni većih doza lurasidona kod pacijenata starosti ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze lurasidona kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina (CrCl) ≥ 30 i $< 50 \text{ ml/min}$), teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} > 15$ i $< 30 \text{ ml/min}$) i pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti bubrega (engl. *End Stage Renal Disease*, ESRD) kod kojih je $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$, preporučena početna doza je 18,5 mg, dok maksimalna doza ne treba da bude veća od 74 mg jednom dnevno. Lurasidon se ne sme koristiti kod pacijenata sa ESRD, osim ako potencijalna korist ne prevazilazi potencijalni rizik. Ako se lek primenjuje kod pacijenata sa ESRD, savetuje se kliničko praćenje.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze lurasidona kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Prilagođavanje doze se preporučuje kod pacijenata sa umerenim (Child Pugh klase B) i teškim (Child Pugh klase C) oštećenjem funkcije jetre. Preporučena početna doza je 18,5 mg. Maksimalna dnevna doza kod

pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre ne sme biti veća od 74 mg dnevno, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne sme biti veća od 37 mg jednom dnevno.

Način primene

Lek Lurasidon Teva film tablete se primenjuju oralno, jednom dnevno uz obrok. Ako se lek uzima bez hrane, očekuje se da će izloženost lurasidonu biti značajno manja u poređenju sa onom kada se uzima sa hranom (videti odeljak 5.2).

Lek Lurasidon Teva tablete treba progutati cele, kako bi se prikrio gorak ukus. Lek Lurasidon Teva tablete treba uzimati svakoga dana u isto vreme radi postizanja bolje komplijanse.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. boceprevira, klaritromicina, kobicistata, indinavira, itrakonazola, ketokonazola, nefazodona, nelfinavira, posakonazola, ritonavira, sakvinavira, telaprevira, telitromicina, vorikonazola) i snažnih CYP3A4 induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina, kantariona (*Hypericum perforatum*)) (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tokom terapije antipsihoticima, može biti potrebno da prođe nekoliko dana do nekoliko nedelja do poboljšanja kliničkog stanja pacijenta. Pacijente treba pažljivo pratiti tokom ovog perioda.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja karakteristična je za psihotične poremećaje i u nekim slučajevima je zabeležena ubrzo nakon započinjanja ili promene terapije antipsihoticima. Tokom terapije antipsihoticima, potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa visokim rizikom.

Parkinsonova bolest

Ako se propisuju pacijentima sa Parkinsonovom bolešću, antipsihotici mogu pogoršati osnovne simptome parkinsonizma. Zbog toga lekari treba da procene odnos rizika i koristi kada pacijentima sa Parkinsonovom bolešću propisuju lurasidon.

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Lekovi sa svojstvima antagonista dopaminskih receptora su udruženi sa ekstrapiramidalnim neželjenim reakcijama uključujući rigidnost, tremor, lice poput maske, distoniju, pojačano lučenje pljuvačke, pognuto držanje tela i poremećaj hoda. U placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata sa shizofrenijom, pojava ekstrapiramidalnih simptoma bila je povećana kod pacijenata lečenih lurasidonom u poređenju sa placebom.

Tardivna diskinezija

Lekovi sa svojstvima antagonista dopaminskih receptora udruženi su sa indukcijom tardivne diskinezije koju karakterišu ritmički nevoljni pokreti, naročito jezika i/ili lica. Ukoliko se jave znaci i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti prestanak primene svih antipsihotika, uključujući i lurasidon.

Kardiovaskularni poremećaji/produženje QT intervala

Potreban je oprez prilikom propisivanja lurasidona pacijentima sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem ili porodičnom anamnezom produženja QT intervala, hipokalemijom kao i pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima za koje se smatra da produžavaju QT interval.

Epileptični napadi

Kod pacijenata sa epileptičnim napadima u anamnezi ili drugim stanjima koja mogu potencijalno da smanje konvulzivni prag, lurasidon treba koristiti oprezno.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Pri primeni lurasidona, zabeležen je neuroleptički maligni sindrom, koji karakteriše hipertermija, rigidnost mišića, autonomna nestabilnost, izmenjeno stanje svesti i povećana vrednost kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. U ovim slučajevima, terapija lurasidonom se mora prekinuti.

Stariji pacijenti sa demencijom

Primena lurasidona nije ispitivana kod starijih pacijenata sa demencijom.

Ukupan mortalitet

U meta-analizi 17 kontrolisanih kliničkih studija, kod starijih pacijenata sa demencijom lečenih drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin, uočen je povećan rizik od smrtnog ishoda u poređenju sa placebom.

Cerebrovaskularni insult

U randomizovanim placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sprovedenim u populaciji sa demencijom, pri primeni pojedinih atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin, zabeležen je približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih reakcija. Mehanizam koji stoji u osnovi ovog povećanog rizika nije poznat. Povećan rizik se ne može isključiti ni kod drugih antipsihotika ili drugih populacija pacijenata. Lurasidon treba primenjivati sa oprezom kod starijih pacijenata sa demencijom koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Venska tromboembolija

Slučajevi venske tromboembolije (VTE) su zabeleženi pri primeni antipsihotika. S obzirom na to da pacijenti koji se leče antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za VTE, sve moguće faktore rizika za VTE potrebno je identifikovati pre i tokom terapije lurasidonom i potrebno je preduzeti odgovarajuće preventivne mere.

Hiperprolaktinemija

Lurasidon povećava vrednost prolaktina zbog antagonističkog dejstva na dopaminske D2 receptore. Pacijente treba upoznati sa znacima i simptomima povećane vrednosti prolaktina poput ginekomastije, galaktoreje, amenoreje i erektilne disfunkcije. Pacijente treba uputiti da zatraže pomoć lekara u slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma.

Povećanje telesne mase

Pri korišćenju atipičnih antipsihotika zabeleženo je povećanje telesne mase. Preporučuje se kliničko praćenje telesne mase.

Hiperglikemija

U sprovedenim kliničkim ispitivanjima sa lurasidonom prijavljeni su retki slučajevi neželjenih reakcija povezanih sa glukozom, npr. povećanje koncentracije glukoze u krvi. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje kod pacijenata sa dijabetesom kao i kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj dijabetes melitusa.

Ortostatska hipotenzija/sinkopa

Lurasidon može izazvati ortostatsku hipotenziju, verovatno zbog njegovog antagonističkog delovanja na α 1-adrenergičke receptore. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od hipotenzije potrebno je razmotriti praćenje vitalnih ortostatskih znakova.

Interakcije sa sokom od grejpfruta

Tokom terapije lurasidonom treba izbegavati konzumiranje soka od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

Serotoninski sindrom

Istovremena primena lurasidona i drugih serotoninergičkih lekova, kao što su buprenorfin/opioidi, inhibitori monoaminooksidaze (MAO), selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin*

re-uptake inhibitors, SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors*, SNRI) ili triciklični antidepresivi, može dovesti do serotoniniskog sindroma, stanja koje može biti životno ugrožavajuće (videti odeljak 4.5).

Ako je istovremena terapija drugim serotoninergičkim lekovima klinički opravdana, savetuje se pažljivo praćenje pacijenata, posebno na početku terapije i pri povećanjima doze. Simptomi serotoniniskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome. Ako se posumnja na serotoniniski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije u zavisnosti od težine simptoma.

Lek Lurasidon Teva sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Kao lek koji deluje prvenstveno na centralni nervni sistem (CNS), lurasidon treba koristiti sa oprezom u kombinaciji sa drugim lekovima sa centralnim dejstvom kao i sa alkoholom.

Oprez se savetuje kada se lurasidon propisuje sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, npr. klasa IA antiaritmika (npr. hinidin, dizopiramid) i klasa III antiaritmika (npr. amjodaron, sotalol), neki antihistaminici, neki drugi antipsihotici i neki antimalarici (npr. meflokin).

Treba biti oprezan pri istovremenoj primeni leka Lurasidon Teva sa drugim serotoninergičkim lekovima, kao što su buprenorfin/opioidi, inhibitori monoamino oksidaze (MAO), selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklični antidepresivi, zbog povećanog rizika od pojave serotoniniskog sindroma, stanja koje može biti životno ugrožavajuće (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Istovremena primena lurasidona i soka od grejpfruta nije procenjivana. Sok od grejpfruta inhibira CYP3A4 i može povećati koncentraciju lurasidona u serumu. Sok od grejpfruta treba izbegavati tokom terapije lurasidonom.

Mogući uticaj drugih lekova na lurasidon

Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 doprinose farmakodinamskom dejstvu putem dopaminergičkih i serotoninergičkih receptora. Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 se primarno metabolišu preko CYP3A4.

CYP3A4 inhibitori

Kontraindikovana je istovremena primena lurasidona sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena lurasidona sa snažnim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom dovodi do 9 puta veće izloženosti lurasidonu i 6 puta veće izloženosti njegovom aktivnom metabolitu ID-14283.

Istovremena primena lurasidona i posakonazola (snažan inhibitor CYP3A4) dovela je do približno 4 - 5 puta veće izloženosti lurasidonu. Produženo dejstvo posakonazola na izloženost lurasidonu zabeleženo je od 2 do 3 nedelje nakon prekida istovremene primene posakonazola.

Istovremena primena lurasidona sa lekovima koji umereno inhibiraju CYP3A4 (npr. diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) može povećati izloženost lurasidonu. Procenjuje se da umereni CYP3A4 inhibitori dovode do 2 do 5 puta većoj izloženosti supstratima CYP3A4.

Istovremena primena lurasidona sa diltiazemom (formulacija sa produženim oslobađanjem), umerenim inhibitorom CYP3A4, dovodi do 2,2 puta veće izloženosti lurasidonu i 2,4 puta veće izloženosti ID-14283 (videti odeljak 4.2). Primena diltiazema u formulaciji sa trenutnim oslobađanjem može dovesti do većeg povećanja izloženosti lurasidonu.

CYP3A4 induktori

Istovremena primena lurasidona je kontraindikovana sa primenom snažnih CYP3A4 induktora (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, kantarion (*Hypericum perforatum*)) (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena lurasidona sa snažnim CYP3A4 induktorom rifampicinom dovela je do 6 puta manje izloženosti lurasidonu.

Može se očekivati da istovremena primena lurasidona sa slabim CYP3A4 induktorima (npr. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednizon, rufinamid) ili umerenim CYP3A4 induktorima (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) dovede do smanjene izloženosti lurasidonu za < 2 puta tokom istovremene primene, kao i do 2 nedelje nakon prekida primene slabih ili umerenih induktora CYP3A4.

Kada se lurasidon primenjuje sa slabim ili umerenim CYP3A4 induktorima, efikasnost lurasidona treba pažljivo pratiti i može biti potrebno prilagođavanje doze.

Transporteri

Lurasidon je *in vitro* supstrat za P-gp i BCRP, dok značaj ovog nalaza *in vivo* nije poznat. Istovremena primena lurasidona sa inhibitorima P-gp i BCRP može povećati izloženost lurasidonu.

Mogući uticaj lurasidona na druge lekove

Istovremena primena lurasidona sa midazolamom, osetljivim supstratom za CYP3A4, dovela je do povećanja izloženosti midazolamu < 1,5 puta. Preporučuje se praćenje kada se lurasidon i CYP3A4 supstrati za koje se zna da imaju uzak terapijski indeks (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimoziđ, hinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) primenjuju zajedno.

Istovremena primena lurasidona sa digoksinom (P-gp supstratom) nije povećavala izloženost digoksinu i samo je blago povećavala C_{max} vrednost (1,3 puta), pa se zbog toga smatra da se lurasidon može davati istovremeno sa digoksinom. Lurasidon *in vitro* inhibira efluks P-gp transportera pa se klinička relevantnost inhibicije intestinalnog P-gp ne može isključiti. Istovremena primena P-gp supstrata dabigatran eteksilata može dovesti do povećanih koncentracija dabigatrana u plazmi.

Lurasidon *in vitro* inhibira efluks BCRP transportera pa se klinička relevantnost inhibicije intestinalnog BCRP ne može isključiti. Istovremena primena BCRP supstrata može dovesti do povećanja koncentracije tih supstrata u plazmi.

Istovremena primena lurasidona sa litijumom ukazala je na klinički zanemariv uticaj litijuma na farmakokinetiku lurasidona, zbog toga prilagođavanje doze lurasidona nije potrebno kada se primenjuje istovremeno sa litijumom. Lurasidon ne utiče na koncentraciju litijuma.

Klinička studija interakcija leka koja je ispitivala dejstvo lurasidona kod pacijenata koji su istovremeno uzimali oralne kombinovane kontraceptive uključujući norgestimat i etinilestradiol, ukazala je da lurasidon nije imao klinički ni statistički značajna dejstva na farmakokinetiku kontraceptiva ili vrednost globulina za koji se vezuju polni hormoni (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Zbog toga se lurasidon može primenjivati istovremeno sa oralnim kontraceptivima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni lurasidona kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Studije na životinjama nisu dovoljne za procenu uticaja na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Lurasidon se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim ako je to apsolutno neophodno.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući lurasidon) tokom trećeg trimestra trudnoće izložena su riziku od pojave neželjenih reakcija uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome apstinencije koji mogu varirati u težini i trajanju nakon porođaja. Postoje izveštaji o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Shodno tome, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Lurasidon se izlučuje u mleko ženki pacova tokom laktacije (videti odeljak 5.3). Nije poznato da li se lurasidon ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi. Kod žena koje doje, primenu lurasidona treba razmotriti samo ako potencijalna korist od terapije nadmašuje potencijalni rizik za dete.

Plodnost

Studije na životinjama su pokazale brojna dejstva na plodnost, uglavnom povezana sa povećanjem vrednosti prolaktina, što se ne smatra značajnim za reproduktivnu sposobnost kod ljudi (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lurasidon ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti da budu oprezni pri rukovanju potencijalno opasnim mašinama, uključujući motorna vozila i bicikle, dok se ne uvere da lurasidon nema negativan uticaj na njih (videti odeljak 4.8).

U vezi sa bezbednošću drumskog saobraćaja, adolescenti koji još nisu dovoljno stari za upravljanje motornim vozilom, ipak mogu voziti bicikl.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost lurasidona procenjivana je pri primeni doza od 18,5-148 mg u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa shizofrenijom lečenih do 52 nedelje kao i tokom postmarketinškog perioda. Najčešće neželjene reakcije na lek ($\geq 10\%$) bile su akatizija, mučnina i nesanica.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lek zasnovane na objedinjenim podacima prikazane su u Tabeli 1 u nastavku prema klasi sistema organa i preporučenim terminima. Učestalost neželjenih reakcija na lek prijavljenih u kliničkim ispitivanjima u tabeli je prikazana prema kategorijama učestalosti. Korišćeni su sledeći termini i učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Neželjene reakcije na lek zasnovane na objedinjenim podacima za odrasle

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			Nazofaringitis		

Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija	Eozinofilija Leukopenija	Neutropenija****
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost			
Poremećaji metabolizma i ishrane		Povećanje telesne mase Smanjenje apetita	Povećanje koncentracije glukoze u krvi Hiponatremija		
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Agitacija Anksioznost Nemir	Noćne more Katatonija Napadi panike	Suicidalno ponašanje	Poremećaj spavanja****
Poremećaji nervnog sistema	Akatizija	Somnolencija* Parkinsonizam** Vrtoglavica Distonija*** Diskinezija	Letargija Dizartrija Tardivna diskinezija Sinkopa Konvulzije	Neuroleptički maligni sindrom (NMS) Cerebrovaskularni insult	
Poremećaji oka			Zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo		
Kardiološki poremećaji		Tahikardija	Angina pectoris Atrioventrikularni blok prvog stepena Bradikardija		
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija	Hipotenzija Ortostatska hipotenzija Naleti vrućine Povećanje krvnog pritiska		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Dijareja Povraćanje Dispepsija Povećano lučenje pljuvačke Suva usta Bol u gornjem delu abdomena Nelagodnost u želucu	Flatulencija Disfagija Gastritis		

Hepatobilijarni poremećaji			Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus	Hiperhidroza	Angioedem	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima Ukočenost mišićno-koštanog sistema	Ukočenost zglobova Mialgija Bol u vratu	Rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Povećanje vrednosti kreatinina u serumu	Dizurija	Bubrežna insuficijencija	
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					Neonatalni apstinencijalni sindrom novorođenčeta (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Povećanje vrednosti prolaktina u krvi Eretilna disfunkcija Amenoreja Dismenoreja	Bol u dojkama Galaktoreja	Povećanje dojki****
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Umor	Poremećen hod	Iznenadna smrt	
Ispitivanja		Povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi			

*Somnolencija obuhvata neželjene reakcije pod sledećim terminima: hipersomnija, hipersomnolencija, sedacija i somnolencija.

**Parkinsonizam obuhvata neželjene reakcije pod sledećim terminima: bradikinezija, rigidnost sa fenomenom zupčanika (engl. *cogwheel rigidity*), pojačana salivacija, ekstrapiramidalni poremećaji, hipokinezija, rigidnost mišića, parkinsonizam, psihomotorna retardacija i tremor.

***Distonija obuhvata neželjene reakcije pod sledećim terminima: distonija, okulogirna kriza, oromandibularna distonija, spazam jezika, tortikolis i trizmus.

****Neželjene reakcije na lek zabeležene u kontrolisanim i nekontrolisanim studijama faze 2 i 3; međutim, incidenca pojavljivanja ovih neželjenih reakcija je suviše mala da bi se procenila njihova učestalost.

Tabela 2: Neželjene reakcije na lek za adolescente

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			Nazofaringitis Rinitis Infekcija gornjih delova disajnih puteva		
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Neutropenija		
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost		
Endokrini poremećaji		Hiperprolaktinemija (uključujući povećanje vrednosti prolaktina u krvi)	Autoimuni tireoiditis Hiperandrogenizam Hipotireoidizam		
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjenje apetita Povećanje apetita	Hiperinsulinemija		
Psihijatrijski poremećaji		Poremećeni snovi Agitacija Anksioznost Depresija Insomnija Psihotični poremećaj Shizofrenija Napetost	Agresija Apatija Konfuzno stanje Depresivno raspoloženje Disocijacija Halucinacije (auditorne) Halucinacije (vizuelne) Misli o ubistvu Impulsivno ponašanje Inicijalna insomnija Smanjenje libida Povećanje libida Bezvoljnost Promene mentalnog stanja Opsesivne misli Napad panike Psihomotorna hiperaktivnost Nemir Poremećaj spavanja Suicidalne misli Terminalna insomnija Poremećaj		

			razmišljanja		
Poremećaji nervnog sistema	Akatizija Glavobolja Somnolencija*	Poremećaj pažnje Vrtoglavica Diskinezija Distonija*** Parkinsonizam **	Posturalna vrtoglavica Disgeuzija Hiperkinezija Poremećaj pamćenja Migrena Parestezija Psihomotorna hiperaktivnost Sindrom nemirnih nogu Tardivna diskinezija Tenziona glavobolja		
Poremećaji oka			Poremećaj akomodacije Zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta			Hiperakuzija		
Kardiološki poremećaji		Tahikardija	Palpitacije Supraventrikularne ekstrasistole		
Vaskularni poremećaji			Ortostatska hipotenzija Hipertenzija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Orofaringealni bol Dispneja		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Konstipacija Suva usta Hipersalivacija Povraćanje	Nelagodnost u abdomenu Bol u gornjem delu abdomena Aptijalizam Dijareja Dispepsija Suve usne Zubobolja		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Hiperhidroza	Alopecija Poremećaj rasta dlaka Osip Urtikarija		

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Rigidnost mišića	Artralgija Napetost mišića Ukočenost mišićno-koštanog sistema Mialgija Bol u ekstremitetima Bol u vilici		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Bilirubinurija Dizurija Poremećaj mikcije Poliurija Proteinurija Poremećaj funkcije bubrega		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Erektilna disfunkcija	Amenoreja Bol u dojkama Poremećaj ejakulacije Galaktoreja Ginekomastija Neuobičajena menstruacija Oligomenoreja Seksualna disfunkcija		
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji			Turetov poremećaj		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija Umor Iritabilnost	Jeza Poremećen hod Malaksalost Bol u grudnom košu koji nije povezan sa kardiološkim poremećajima Pireksija		

Ispitivanja		Povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi Povećanje vrednosti C- reaktivnog proteina Smanjenje telesne mase Povećanje telesne mase	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze Prisustvo antitireoidnih antitela Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze Smanjenje vrednosti alkalne fosfataze u krvi Povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi Povećanje koncentracije holesterola u krvi Povećanje koncentracije glukoze u krvi Povećanje vrednosti insulina u krvi Smanjenje vrednosti testosterona u krvi Povećanje vrednosti TSH u krvi Povećanje koncentracije triglicerida u krvi Skraćenje PR-intervalu na elektrokardiogramu Smanjenje vrednosti hemoglobina Smanjenje koncentracije lipoproteina velike gustine Smanjenje koncentracije lipoproteina male gustine		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			Namerno predoziranje		

*Somnolencija obuhvata sledeće neželjene reakcije zabeležene kod adolescenata: hipersomniju, sedaciju i somnolenciju.

**Parkinsonizam obuhvata sledeće neželjene reakcije zabeležene kod adolescenata: rigidnost sa fenomenom zupčanika, ekstrapiramidalni poremećaj, hipokineziju, parkinsonizam i tremor.

***Distonija obuhvata sledeće neželjene reakcije zabeležene kod adolescenata: distoniju, okulogirnu krizu i tortikolis.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Tokom postmarketinškog perioda zabeleženi su klinički ozbiljni slučajevi reakcija na koži i drugih reakcija preosetljivosti povezanih sa terapijom lurasidonom, uključujući i slučajeve *Stevens-Johnson*-ovog sindroma.

Događaji od važnosti za klasu leka

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS): U kratkotrajnim placebo kontrolisanim studijama kod odraslih, incidencija prijavljenih događaja povezanih sa EPS, isključujući akatiziju i nemir, bila je 13,5% kod ispitanika koji su primali lurasidon, u odnosu na 5,8% ispitanika koji su primali placebo. Učestalost akatizije kod ispitanika koji su primali lurasidon bila je 12,9%, u odnosu na 3,0% kod ispitanika koji su primali placebo. U kratkotrajnoj placebo kontrolisanoj studiji kod adolescenata, učestalost prijavljenih događaja povezanih sa EPS, isključujući akatiziju, bila je 5,1% kod ispitanika koji su primali lurasidon, u odnosu na 1,8% kod ispitanika koji su primali placebo. Učestalost akatizije kod ispitanika koji su primali lurasidon bila je 8,9%, prema 1,8% kod ispitanika koji su primali placebo.

Distonija: Simptomi distonije, produženih izmenjenih kontrakcija grupa mišića, mogu se javiti kod osetljivih pojedinaca tokom prvih par dana terapije. Simptomi distonije uključuju: spazam mišića vrata koji ponekad napreduje do stezanja mišića grla, otežanog gutanja, otežanog disanja i/ili protruzije jezika. Iako se ovi simptomi mogu javiti pri malim dozama, oni se javljaju češće, teži su i snažniji pri primeni većih doza prve generacije antipsihotika. Povećan rizik od akutne distonije zabeležen je kod muškaraca i kod mladih starosnih grupa.

Venska tromboembolija: Slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve tromboze dubokih vena prijavljeni su pri primeni antipsihotika. Učestalost nije poznata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Terapija u slučaju predoziranja

Ne postoji specifični antidot za lurasidon, zbog toga treba uvesti odgovarajuće suportivne mere, uz pažljiv medicinski nadzor i praćenje pacijenta sve do njegovog oporavka.

Kardiovaskularno praćenje treba započeti odmah, uključujući kontinuirano EKG praćenje zbog mogućih aritmija. Ako se primenjuje antiaritmijska terapija, dizopiramid, prokainamid i hinidin nose teorijski rizik od produženja QT intervala ukoliko se primene kod pacijenata sa akutnim predoziranjem lurasidonom. Slično tome, blokada alfa receptora dejstvom bretilijuma može biti aditivno sa dejstvom lurasidona, što može dovesti do težeg oblika hipotenzije.

Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba lečiti odgovarajućim merama. Adrenalin i dopamin se ne smeju koristiti kao ni drugi simpatomimetici sa beta agonističkim dejstvom, s obzirom da stimulacija beta receptora može

pogoršati hipotenziju u slučaju blokade alfa receptora indukovane lurasidonom. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, potrebno je primeniti antiholinergike.

Potrebno je razmotriti ispiranje želuca (nakon intubacije ukoliko je pacijent bez svesti) i primenu aktivnog uglja zajedno sa laksativom.

Mogućnost optundacije, epileptičnih napada ili distoničke reakcije glave i vrata nakon predoziranja mogu dovesti do rizika od aspiracije kod indukovano povraćanja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihotropici, antipsihotici.

ATC šifra: N05AE05

Mehanizam dejstva

Lurasidon je selektivni blokator dejstva dopamina i monoamina. Lurasidon se snažno vezuje za dopaminske D2- i serotoninske 5-HT_{2A} i 5-HT₇-receptore sa visokim afinitetom vezivanja od 0,994; 0,47 odnosno 0,495 nM. On takođe blokira α _{2c}-adrenergičke receptore i α _{2a}-adrenergičke receptore sa afinitetom vezivanja od 10,8 odnosno 40,7 nM. Lurasidon takođe pokazuje parcijalni agonizam za 5HT-1A receptore sa afinitetom vezivanja od 6,38 nM. Lurasidon se ne vezuje za histaminergičke ili muskarinske receptore.

Mehanizam delovanja manje aktivnog metabolita lurasidona ID-14283 sličan je mehanizmu delovanja lurasidona.

Pozitronskom emisijom tomografijom detektovano je da je lurasidon, primenjen u dozama u rasponu od 9 do 74 mg kod zdravih ispitanika, izazvao dozno zavisno smanjenje vezivanja 11C-rakloprida, liganda D2/D3 receptora, u kaudatumu, putamenu i ventralnom strijatumu.

Farmakodinamska dejstva

U glavnim kliničkim studijama efikasnosti, lurasidon je primenjivan u dozama od 37-148 mg.

Klinička efikasnost

Efikasnost primene lurasidona u lečenju shizofrenije dokazana je u pet multicentričnih, placebom kontrolisanih, dvostruko slepih, studija u trajanju od 6 nedelja kod ispitanika koji su zadovoljili kriterijume za shizofreniju iz Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja, četvrto izdanje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV*). Doze lurasidona, koje su varirale u tih pet studija, kretale su se u rasponu od 37 do 148 mg lurasidona jednom dnevno. U kratkotrajnim studijama, primarni parametar praćenja efikasnosti bio je definisan kao srednja promena od početne vrednosti do 6. nedelje u ukupnom zbiru prema skali pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*), validiranoj skali iz više delova sastavljenoj od pet faktora za procenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, dezorganizovanih misli, nekontrolisane agresije/uzbuđenosti i anksioznosti/depresije. Lurasidon je pokazao superiornost u efikasnosti u poređenju sa placebom tokom studija faze 3 (videti Tabelu 3). Lurasidon je pokazao značajnu razliku u odnosu na placebo već od 4. dana. Takođe, lurasidon je bio superioran u odnosu na placebo na predefinisanim sekundarnim parametrima praćenja na skali Opšti klinički utisak - Težina (engl. *Clinical Global Impression – Severity, CGI-S*). Efikasnost je takođe potvrđena i u drugoj studiji odgovora na terapiju (što je definisano kao $\geq 30\%$ smanjenja početnog ukupnog PANSS skora).

Tabela 3: Studije kod odraslih pacijenata sa shizofrenijom: Ukupan skor prema skali pozitivnih i negativnih simptoma za shizofreniju (PANSS) - Promena od početne vrednosti do 6. nedelje – MMRM (engl. *Mixed Model Repeated Measures*) za Studije D1050229, D1050231 i D1050233: prema analizi populacije uključene u ispitivanju ITT (engl. *Intent-to-Treat*) analizi.

Statistika studije	Placebo	Doza lurasidona (b)				Aktivna kontrola (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studija D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Srednja početna vrednost (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
Srednja vrednost promene (SE) dobijena primenom metode najmanjih kvadrata	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Razlika lečeni u odnosu na placebo						
Procena (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-vrednost	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studija D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Srednja početna vrednost (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
Srednja vrednost promene (SE) dobijena primenom metode najmanjih kvadrata	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Razlika lečeni u odnosu na placebo						
Procena (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-vrednost	--	0,002	--	0,022	--	< 0,001
Studija D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Srednja početna vrednost (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
Srednja vrednost promene (SE) dobijena primenom metode najmanjih kvadrata	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Razlika lečeni u odnosu na placebo						
Procena (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-vrednost	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapin 15 mg u studiji D1050231, kvetiapin sa produženim oslobađanjem (XR) u dozi od 600 mg u studiji D1050233. N je broj ispitanika za procenu modela.

(b) p-vrednosti za lurasidon u odnosu na placebo bile su prilagođene za višestruka poređenja. P-vrednosti za olanzapin i kvetiapin XR u odnosu na placebo nisu bile prilagođene.

U kratkotrajnim studijama nije bilo zabeležene konzistentne korelacije odgovora u vezi sa dozom.

Efikasnost lurasidona kod dugotrajne terapije održavanja (37 do 148 mg lurasidona jednom dnevno) pokazana je u studiji neinferiornosti u trajanju od 12 meseci u odnosu na kvetiapin u formulaciji sa produženim oslobađanjem (200 do 800 mg jednom dnevno). Lurasidon nije bio inferioran u odnosu na kvetiapin u

formulaciji sa produženim oslobađanjem kada je u pitanju vreme relapsa shizofrenije. Lurasidon je imao u 12. mesecu malo povećanje telesne mase i indeksa telesne mase u odnosu na početnu vrednost (srednja vrednost (SD): 0,73 (3,36) kg, odnosno 0,28 (1,17) kg/m²) u poređenju sa kvetiapiinom u formulaciji sa produženim oslobađanjem (1,23 (4,56) kg, odnosno 0,45 (1,63) kg/m²). Sveukupno, lurasidon je imao beznačajan uticaj na telesnu masu i druge metaboličke parametre uključujući koncentraciju ukupnog holesterola, triglicerida i glukoze.

U dugotrajnoj studiji bezbednosti klinički stabilni pacijenti lečeni su lurasidonom u rasponu doze od 37-111 mg ili risperidonom u rasponu doze od 2-6 mg. U toj studiji stopa relapsa u periodu od 12 meseci bila je 20% za lurasidon i 16% za risperidon. Ta razlika se približila statistički značajnoj, ali je nije dostigla.

U dugotrajnoj studiji dizajniranoj za procenu održavanja terapijskog efekta, lurasidon je bio efikasniji od placeba u održavanju kontrole simptoma i odlaganju relapsa shizofrenije. Nakon lečenja akutne epizode i stabilizacije od najmanje 12 nedelja sa lurasidonom, pacijenti su randomizovani na dvostruko slepi način u grupe koje su nastavile sa primenom ili lurasidona ili placeba sve do ponovne pojave simptoma shizofrenije. U primarnoj analizi vremena do relapsa u kojoj su pacijenti koji su prekinuli studiju bez relapsa cenzurisani u vreme prekida, pacijenti na lurasidonu imali su značajno duže vreme do relapsa u poređenju sa pacijentima na placebo (p=0,039). *Kaplan-Meier*-ova procena verovatnoće relapsa u 28. nedelji bila je 42,2% za lurasidon i 51,2% za placebo. Verovatnoća prekida terapije iz bilo kog razloga u 28. nedelji bila je 58,2% za lurasidon i 69,9% za placebo (p=0,072).

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija

Efikasnost lurasidona ustanovljena je u jednoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 6 nedelja kod adolescenata (uzrasta od 13-17 godina) koji su zadovoljili kriterijume za shizofreniju prema DSM-IV-TR (N=326). Pacijenti su bili randomizovani kako bi primali jednu od dve fiksne doze lurasidona (37 ili 74 mg/dan) ili placeba.

Primarni instrument za rangiranje korišćen za procenu psihijatrijskih znakova i simptoma bila je PANSS skala. Ključni sekundarni instrument bio je CGI-S skor.

U obe grupe doziranja lurasidon je bio superioran u odnosu na placebo u smanjenju rezultata na skali PANSS i CGI-S u 6. nedelji. Doza od 74 mg dnevno nije u proseku obezbedila dodatnu korist u poređenju sa dozom od 37 mg dnevno.

Rezultati primarne efikasnosti navedeni su u Tabeli 4.

Tabela 4: Rezultati procene primarne efikasnosti (ukupan rezultat prema PANSS skoru) - Promena od početne vrednosti do 6. nedelje - MMRM za Studiju shizofrenije kod adolescenata D1050301: prema Intent-to-Treat analizi

Statistika studije	Placebo	Doza lurasidona (a)	
		37 mg	74 mg
Studija D1050301	N=112	N=108	N=106
Srednja početna vrednost (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Srednja vrednost promene (SE) dobijena primenom metode najmanjih kvadrata	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Razlika lečeni u odnosu na placebo			
Procena (SE)	-	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-vrednost	-	0,0006	0,0008

N je broj ispitanika po proceni modela.

(a) p-vrednosti za lurasidon u odnosu na placebo bile su prilagođene za višestruka poređenja.

Poboljšanja CGI-S skorova u 6. nedelji bila su znatno drugačija u poređenju sa placebom za grupu koja je primala lurasidon 74 mg dnevno ($-0,42 \pm 0,130$, prilagođena p-vrednost = 0,0015) i grupu koja je primala lurasidon 37 mg dnevno ($-0,47 \pm 0,130$, prilagođena p-vrednost = 0,0008).

Produžetak studije u trajanju od 104 nedelje (Studija D1050302) dizajniran je da bi se procenila dugoročna bezbednost, podnošljivost i efikasnost primene različitih doza lurasidona (18,5 mg, 37 mg, 55,5 mg ili 74 mg dnevno) kod pedijatrijskih ispitanika koji su završili period lečenja u trajanju od 6 nedelja u tri prethodne studije različitih indikacija. U nastavku su predstavljeni samo rezultati za 271 ispitanika sa shizofrenijom koji su uključeni iz Studije D1050301. Od tog broja, 186 ispitanika (68,6%) završilo je 52 nedelje, a 156 (57,6%) ispitanika završilo je 104 nedelje studije sa fleksibilnim doziranjem lurasidona od 18,5 do 74 mg dnevno.

Za ispitanike koji su nastavili ispitivanje nakon studije D1050301, srednja vrednost (95% CI) promene ukupnog PANSS skora u odnosu na početnu vrednost u dvostruko slepoj fazi iznosila je -26,5 (-28,5; -24,5) metodom prenosa poslednjeg dostupnog merenja (engl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF) u 28. nedelji, -28,2 (-30,2; -26,2) za LOCF u 52. nedelji i -29,5 (-31,8; -27,3) za LOCF u 104. nedelji / krajnjoj tački nakon otvorene faze, a srednja vrednost promene (95% CI) u odnosu na početnu vrednost u otvorenoj fazi (engl. *Open Label*, OL) bila je -9,2 (-11,1; -7,2) za LOCF u 28. nedelji, -10,8 (-13,0; -8,7) za LOCF u 52. nedelji i -12,2 (-14,5; -9,8) pri LOCF u 104. nedelji / krajnjoj tački nakon otvorene faze.

Bipolarna depresija

Kratkoročna efikasnost lurasidona ispitivana je u jednoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji u trajanju od 6 nedelja kod dece i adolescenata (uzrasta 10-17 godina) koji su zadovoljili kriterijume prema DSM-V za veliku depresivnu epizodu povezanu sa bipolarnim poremećajem tip I, sa ili bez brze smene ciklusa i bez psihotičnih karakteristika (N=350). Pacijenti su bili randomizovani u grupe koje su dobijale fleksibilno doziran lurasidon 18-74 mg jednom dnevno ili placebo.

Primarni parametar praćenja efikasnosti definisan je kao srednja vrednost promene ukupnog skora od početne vrednosti do 6. nedelje na revidiranoj skali rangiranja depresije kod dece (engl. *Children's Depression Rating Scale, Revised*, CDRS-R). Ključna sekundarni parametar praćenja efikasnosti bio je skor na CGI-BP-S skali za ocenu ukupne težine depresije (engl. *Clinical Global Impression - Bipolar Version, Severity of Illness*, CGI-BP-S). Statistički značajne razlike u korist lurasidona u odnosu na placebo dokazane su za te parametre praćenja ishoda u ukupnoj ispitivanoj populaciji, koje su počele u 2. nedelji i održavale su se pri svakoj poseti tokom studije do završetka studije. Međutim, primarni i ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti nisu zadovoljeni kod mlađih pacijenata (mlađih od 15 godina). Srednja vrednost promene dobijene metodom najmanjih kvadrata (LS) prilagođena placebom (95% CI) od početne vrednosti do LOCF u 6. nedelji u ukupnom CDRS-R skoru za grupu koja je dobijala lurasidon bila je -1,8 (-5,6; 2,0) za ispitanike uzrasta od 10 do 14 godina i -8,6 (-12,4; -4,8) za ispitanike uzrasta od 15 do 17 godina (Tabela 5).

Bezbednosni profil lurasidona kod dece uključene u ovu kratkotrajnu studiju generalno je bio u skladu sa bezbedonosnim profilom zabeleženim kod odraslih koji su lečeni u okviru odobrene indikacije, međutim, u pedijatrijskoj populaciji uočene su razlike u učestalosti najčešće prijavljivanih neželjenih reakcija pri čemu su mučnina (veoma često), dijareja (često) i smanjen apetit (često), prijavljivani sa većom učestalošću u poređenju sa odraslim pacijentima (često, nepoznato odnosno povremeno).

Tabela 5: Studija depresije povezane sa bipolarnim poremećajem kod dece: Ukupan skor na Revidiranoj skali rangiranja za procenu težine depresije kod dece (CDRS-R) i na skali ukupnog kliničkog utiska – Bipolarna verzija, Težina bolesti (CGI-BP-S) – Skor depresije (depresija) - Promena između početne vrednosti i 6. nedelje - MMRM za Studiju D1050326: Analiza kod ITT grupe

Parametri	Statistika studije	Placebo	Lurasidon doza 18,5 - 74 mg (a) (b)
Primarni parametar praćenja: CDRS-R ukupni skor	Srednja početna vrednost (SD)	N=170 58,6 (8,26)	N=173 59,2 (8,24)
	LS srednja promena (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Razlika lečeni u odnosu na placebo		
	Procena (SE; 95% CI)	--	-5,7 (1,39; -8,4 do -3,0)
	p-vrednost	--	<0,0001
Ključni sekundarni parametar praćenja: CGI-BP-S Skor depresije	Srednja početna vrednost (SD)	N=170 4,5	N=173 4,6
	LS srednja vrednost promene (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Razlika lečeni u odnosu na placebo		
	Procena (SE; 95% CI)	--	-0,44 (0,112; -0,66 do -0,22)
	p-vrednost		<0.0001

N je broj ispitanika.

(a) p-vrednosti za lurasidon u odnosu na placebo bile su prilagođene za višestruka poređenja.

(b) Doze lurasidona od 18,5 mg; 37 mg; 55,5 mg; 74 mg ekvivalentne su količinama lurasidon-hidrohlorida od 20 mg, 40 mg, 60 mg i 80 mg.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lurasidon dostiže maksimalne koncentracije u serumu za približno 1-3 sata.

U studiji uticaja hrane, srednje vrednosti C_{max} i AUC lurasidona povećavaju se 2-3 puta, odnosno 1,5-2 puta, ukoliko se lek primenjuje sa hranom, u poređenju sa vrednostima zabeleženim kada se primenjuje na prazan stomak.

Distribucija

Nakon primene doze od 37 mg lurasidona, približna srednja vrednost prividnog volumena distribucije bila je 6000 l. Lurasidon se u velikoj meri vezuje (~99%) za proteine u serumu.

Biotransformacija

Lurasidon se metaboliše uglavnom putem CYP3A4. Glavni putevi biotransformacije su oksidativna N-dealkilacija, hidroksilacija norbornanskog prstena i S-oksidacija.

Lurasidon se metaboliše u dva aktivna metabolita (ID-14283 i ID-14326) i dva neaktivna metabolita (ID-20219 i ID-20220). Lurasidon i njegovi metaboliti ID-14283, ID-14326, ID-20219 i ID-20220 odgovaraju za približno 11,4; 4,1; 0,4; 24 odnosno 11% radioaktivnosti u serumu.

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam aktivnog metabolita ID-14283. Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 zajedno doprinose farmakodinamskom dejstvu na dopaminske i serotoninske receptore.

Na osnovu *in vitro* studija, lurasidon nije supstrat CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP2E1 enzima.

In vitro, lurasidon nije pokazao direktnu ili slabu inhibiciju (direktnu ili zavisnu od vremena) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) citohrom P450 enzima (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Na osnovu ovih podataka, ne očekuje se uticaj lurasidona na farmakokinetiku lekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Za primenu lekova koji su supstrati za CYP3A4 sa uskom terapijskom širinom, videti odeljak 4.5.

Lurasidon je *in vitro* supstrat P-gp efluksnih transportera P-gp i BCRP. Lurasidon nije podložan aktivnom transportu posredovanom OATP1B1 ili OATP1B3.

Lurasidon je *in vitro* inhibitor P-gp, BCRP i OCT1 (videti odeljak 4.5). Na osnovu *in vitro* podataka, ne očekuje se da lurasidon ima klinički značajan inhibitorni potencijal na transportere OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ili BSEP.

Eliminacija

Nakon primene lurasidona, poluvreme eliminacije bilo je 20-40 sati. Nakon oralne primene radioaktivno obeležene doze, približno 67% doze nađeno je u fecesu, a 19% u urinu. Urin je sadržao uglavnom brojne metabolite sa minimalnim renalnim izlučivanjem nepromenjenog leka.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lurasidona je proporcionalna dozi u ukupnom dnevnom rasponu doza od 18,5 mg do 148 mg. Koncentracije lurasidona u stanju ravnoteže se postižu u roku od 7 dana od početka uzimanja lurasidona.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Starije osobe

Prikupljeni su ograničeni podaci kod zdravih ispitanika ≥ 65 godina. U prikupljenim podacima, slična izloženost je zabeležena u poređenju sa ispitanicima starosti < 65 godina. Međutim, povećanje izloženosti kod starijih ispitanika može se očekivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Oštećenje funkcije jetre

Koncentracija lurasidona u serumu bila je povećana kod zdravih ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre po *Child-Pugh klase* A, B i C uz povećanje izloženosti za 1,5; 1,7; odnosno 3 puta.

Oštećenje funkcije bubrega

Koncentracije lurasidona u serumu su povećane kod zdravih ispitanika sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega uz povećanje izloženosti za 1,5; 1,9; odnosno 2 puta. Ispitanici u terminalnoj fazi bolesti bubrega ($CrCl < 15$ ml/min) nisu ispitivani.

Pol

Nije bilo klinički relevantnih razlika među polovima u farmakokinetici lurasidona u analizi populacione farmakokinetike kod pacijenata sa shizofrenijom.

Rasa

Nije bilo klinički relevantnih razlika u farmakokinetici lurasidona u analizi populacione farmakokinetike kod pacijenata sa shizofrenijom. Zabeleženo je da je kod ispitanika azijskog porekla izloženost lurasidonu bila veća 1,5 puta u poređenju sa ispitanicima bele rase.

Pušenje

Na osnovu *in vitro* studija u kojima su korišćeni humani enzimi jetre, lurasidon nije supstrat za CYP1A2; zbog toga pušenje ne bi trebalo da utiče na farmakokinetiku lurasidona.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lurasidona kod pedijatrijskih pacijenata procenjena je kod 47 dece uzrasta 6 do 12 godina i 234 adolescenta uzrasta 13 do 17 godina. Lurasidon je bio primenjen u obliku lurasidon-hidrohlorida u dnevnim dozama od 20 mg, 40 mg, 80 mg ili 120 mg (6-17 godina) ili 160 mg (samo 10-17 godina) tokom najviše 42 dana. Nije bilo jasne korelacije između postignute izloženosti u serumu i uzrasta ili telesne mase. Farmakokinetika lurasidona kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 17 godina generalno je bila uporediva sa farmakokinetikom zabeleženom kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Glavni nalazi studija toksičnosti ponovljenih doza lurasidona bile su centralno posredovane endokrine promene koje su bile rezultat povećanja vrednosti prolaktina u serumu kod pacova, pasa i majmuna. U dugotrajnim studijama ponovljenih doza kod ženki pacova, povećana vrednost prolaktina u serumu bila je udružena sa dejstvima na kosti, nadbubrežne žlezde i reproduktivna tkiva. U jednoj dugotrajnoj studiji ponovljenih doza kod pasa, povećane vrednosti prolaktina u serumu bile su udružene sa dejstvima na muška i ženska reproduktivna tkiva.

Kod pacova, lurasidon nije imao nikakav uticaj na reproduktivni potencijal mužjaka i ženki pri primeni oralne doze lurasidon-hidrohlorida od 150, odnosno 0,1 mg/kg/dan, ili na rani embrionalni razvoj pri primeni oralne doze lurasidon-hidrohlorida od 15 mg/kg/dan.

Studije plodnosti kod ženki pacova pokazale su produženje ciklusa estrusa i usporenu kopulaciju pri primeni $\geq 1,5$ mg/kg/dan lurasidon-hidrohlorida, dok su se pri primeni 150 mg/kg/dan lurasidon-hidrohlorida indikatori kopulacije i plodnosti, kao i broj *corpus luteum*-a, implantacija i živih fetusa smanjili. Ova dejstva bila su posledica hiperprolaktinemije nakon terapije lurasidonom, koja je uticala na ciklus estrusa i kopulacijsko ponašanje kao i na održavanje *corpus luteum*-a ženki pacova, uzrokujući smanjenje implantacija i broj živih fetusa. Ova dejstva povezana sa prolaktinom ne smatraju se relevantnim za humanu reprodukciju.

Pojedinačna doza lurasidon-hidrohlorida od 10 mg/kg kod gravidnih pacova dovela je do fetalne izloženosti. U jednoj studiji određivanja doza kod gravidnih ženki pacova, doza lurasidon-hidrohlorida od 150 mg/kg/dan dovela je do usporenog fetalnog rasta bez znakova teratogenosti. Lurasidon nije bio teratogen kod pacova ili kunića pri nivoima izloženosti sličnim ili nižim od onih koje se postižu pri primeni maksimalne preporučene doze kod ljudi (148 mg lurasidona).

U konačnoj studiji toksičnosti na mladim pacovima nije uočena povećana osetljivost mladih životinja na dejstva lurasidona na telesnu težinu, unos hrane i klinička zapažanja, ali zabeležena su slična dejstva kao kod odraslih pacova (usporen rast i razvoj i hiperprolaktinemija). Hiperaktivnost koja je bila evidentna pri primeni doza ≥ 3 mg/kg/dan tokom perioda nakon prestanka lečenja, prijavljena je i kod drugih antagonista D2 receptora. Nešto niža telesna masa pri okotu i telesna masa / dobijanje na telesnoj masi tokom postnatalnog perioda primećeni su kod potomstva juvenilnih pacova prethodno tretiranih dozama ≥ 30 mg/kg dnevno. Izloženost lurasidonu i većini metabolita bez uočenih štetnih efekata (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), pri dozi od 3 mg/kg dnevno, bila je manja od one postignute pri preporučenoj kliničkoj dozi kod adolescenata uzrasta od 13 godina ili starijih.

Lurasidon se izlučuje u mleko ženki pacova tokom perioda laktacije.

Lurasidon nije bio genotoksičan u nizu ispitivanja. U studijama karcinogenosti kod miševa i pacova zabeleženi su tumori dojki i/ili hipofize, koji su najverovatnije posledica povećanih vrednosti prolaktina u

krvi. Ovi nalazi su uobičajeni za glodare tretirane antipsihoticima sa blokirajućim dejstvom na dopaminske D2 receptore i smatraju se specifičnim za glodare.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Manitol (E421)

Hipromeloza 2910 (E464)

Kroskarmeloza-natrijum (E468)

Magnezijum-stearat (E470b)

Film obloga tablete

Lurasidon Teva 18,5 mg, 37 mg film tablete

Hipromeloza 2910 (E464)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 8000 (E1521)

Lurasidon Teva 74 mg film tablete

Hipromeloza 2910 (E464)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 8000 (E1521)

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

OPA/Al/PVC//Al blister.

Pakovanje sadrži 28 film tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lurasidon Teva, 18,5 mg, film tablete: 000461980 2023

Lurasidon Teva, 37 mg, film tablete: 000461981 2023

Lurasidon Teva, 74 mg, film tablete: 000461982 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.