

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Lurasidon Teva 18,5 mg filmom obložene tablete

Lurasidon Teva 37 mg filmom obložene tablete

Lurasidon Teva 74 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lurasidon Teva 18,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 18,6 mg lurasidona.

Lurasidon Teva 37 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 37,2 mg lurasidona.

Lurasidon Teva 74 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži lurasidonklorid što odgovara 74,5 mg lurasidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Lurasidon Teva 18,5 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele, filmom obložene okrugle tablete, s utisnutom oznakom "LL" na jednoj strani, bez oznaka na drugoj strani, promjera 6,1 mm.

Lurasidon Teva 37 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele, filmom obložene okrugle tablete, s utisnutom oznakom "LI" na jednoj strani, bez oznaka na drugoj strani, promjera 8,1 mm.

Lurasidon Teva 74 mg filmom obložene tablete

Blijedo zelene do zelene, filmom obložene ovalne tablete, s utisnutom oznakom "LH" na jednoj strani, bez oznaka na drugoj strani i dimenzija 12,1 x 7,1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lurasidon Teva je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 13 i više godina.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasla populacija*

Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno. Nije potrebna početna titracija doze.

Lijek je učinkovit u rasponu doza od 37 do 148 mg jednom dnevno. Povećanje doze treba se zasnivati

na liječničkoj procjeni i vidljivom kliničkom odgovoru. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 148 mg.

U bolesnika koji uzimaju dozu veću od 111 mg jednom dnevno i prekinu liječenje na dulje od 3 dana, liječenje treba ponovno započeti dozom od 111 mg jednom dnevno i titrirati na više do optimalne doze. Za sve ostale doze liječenje se može nastaviti prethodnom dozom bez potrebe titracije na više doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena početna doza je 37 mg lurasidona jednom dnevno. Nije potrebna početna titracija doze. Lijek je učinkovit u rasponu doza od 37 do 74 mg jednom dnevno. Povećanje doze treba se zasnivati na liječničkoj procjeni i vidljivom kliničkom odgovoru. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 74 mg. Lurasidon u djece treba propisati stručnjak za pedijatrijsku psihijatriju.

#### *Prilagodba doze zbog interakcija*

Preporučuje se početna doza od 18,5 mg, a najviša doza lurasidona ne smije preći 74 mg jednom dnevno u kombinaciji s umjerenim CYP3A4 inhibitorima. Prilagodba doze lurasidona može biti neophodna u kombinaciji s blagim ili umjerenim CYP3A4 induktorima (vidjeti dio 4.5). Za jake inhibitore i induktore CYP3A4 vidjeti dio 4.3.

#### *Zamjena jednog antipsihotičkog lijeka drugim*

Zbog razlika u farmakodinamičkim i farmakokinetičkim profilima među lijekovima s antipsihotičkim učinkom, potreban je nadzor kliničara kad se prijelaz na drugi antipsihotički lijek smatra medicinski prikladnim.

#### *Starije osobe*

Preporučeno doziranje za starije bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom ( $\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$ ) isto je kao i za odrasle s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, budući da stariji bolesnici mogu imati smanjenu bubrežnu funkciju, može biti potrebno prilagođavanje doze ovisno o funkcionalnom stanju njihovih bubrega (vidjeti pod „Oštećenje bubrega“ u nastavku).

Podaci o liječenju starijih osoba višim dozama lurasidona su ograničeni. Nema podataka o liječenju starijih osoba lurasidonom od 148 mg. Potreban je oprez ako se bolesnici u dobi  $\geq 65$  godina liječe višim dozama lurasidona.

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu lurasidona u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega.

U bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina ( $\text{CrCl} \geq 30$  i  $< 50 \text{ ml/min}$ ), teškim bubrežnim oštećenjem ( $\text{CrCl} > 15$  i  $< 30 \text{ ml/min}$ ) i završnim stadijem bubrežne bolesti kod kojih je  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ), preporučena početna doza je 18,5 mg, dok najviša doza ne smije prelaziti 74 mg jednom dnevno. Lurasidon se ne smije koristiti u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti, osim ako potencijana korist ne nadjačava potencijalni rizik. Ako se koristi kod završnog stadija bubrežne bolesti, savjetuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebna prilagodba doze lurasidona u bolesnika s blagim oštećenjem jetre.

Prilagodba doze preporučuje se u bolesnika s umjerenim (Child Pugh stadij B) i teškim (Child Pugh stadij C) oštećenjem jetre. Preporučena početna doza je 18,5 mg. Najviša dnevna doza u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ne smije prekoračiti 74 mg dnevno, a u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ne smije prekoračiti 37 mg jednom dnevno.

#### Način primjene

Lurasidon Teva filmom obložene tablete primjenjuju se peroralno, uzimanjem jednom dnevno uz obrok. Ako se uzimaju bez hrane, očekuje se da će izloženost lurasidonu biti značajno niža u usporedbi s onom kada se uzima s hranom (vidjeti dio 5.2).

Lurasidon Teva tablete trebaju se progutati cijele, kako bi se prikrio gorki okus. Lurasidon Teva tablete trebaju se uzimati svaki dan u isto vrijeme radi bolje suradljivosti.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istovremena primjena jakih CYP3A4 inhibitora (npr. boceprevira, klaritromicina, kobicistata, indinavira, itraconazola, ketokonazola, nefazodona, nelfinavira, posakonazola, ritonavira, sakvinavira, telaprevira, telitromicina, vorikonazola) i jakih CYP3A4 induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina, gospine trave (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom liječenja antipsihoticima, do poboljšanja bolesnikovog kliničkog stanja može proći od par dana do nekoliko tjedana. Bolesnici trebaju biti pažljivo praćeni tijekom ovog razdoblja.

#### Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihičkim bolestima i u nekim slučajevima zabilježena je rano nakon započinjanja ili promjene antipsihotika u terapiji. Uz liječenje antipsihoticima, visokorizične bolesnike treba pažljivo nadgledati.

#### Parkinsonova bolest

Ako se propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, antipsihotici mogu pogoršati osnovne simptome postojećeg parkinsonizma. Liječnici stoga trebaju procijeniti odnos rizika naspram koristi kada lurasidon propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću.

#### Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Lijekovi s osobinama antagonista dopaminskih receptora povezani su s ekstrapiramidnim nuspojavama uključujući rigidnost, tremor, lice poput maske, distoniju, curenje slina, pognuto držanje tijela i promijenjeni hod. U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa shizofrenijom, nastanak ekstrapiramidnih simptoma bio je povećan kod bolesnika liječenih lurasidonom u usporedbi s placebom.

#### Tardivna diskinezija

Lijekovi s osobinama antagonista dopaminskih receptora povezani su s indukcijom tardivne diskinezije koju karakteriziraju ritmički nevoljni pokreti, naročito jezika i/ili lica. Ukoliko se pojave simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prestanak davanja svih antipsihotika, uključujući i lurasidon.

#### Kardiovaskularni poremećaji/produženje QT intervala

Potreban je povećani oprez kad se lurasidon propisuje bolesnicima koji boluju od kardiovaskularnih bolesti ili s obiteljskom anamnezom produženog QT intervala, hipokalemijom i u istovremenoj primjeni s drugim lijekovima za koje se smatra da produžuju QT interval.

#### Epileptički napadaji

U bolesnika s anamnezom epileptičkih napadaja ili drugih stanja koja mogu potencijalno smanjiti konvulzivni prag, lurasidon treba koristiti oprezno.

#### Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Uz lurasidon, zabilježen je nastanak neuroleptičkog malignog sindroma, karakteriziran hipertermijom, rigidnošću mišića, autonomnom nestabilnošću, promijenjenom sviješću i povišenim razinama serumske kreatin fosfokinaze. Dodatni simptomi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. U ovom slučaju, liječenje lurasidonom mora biti prekinuto.

### Stariji bolesnici s demencijom

Lurasidon nije ispitivan na starijim bolesnicima s demencijom.

### Ukupni mortalitet

U meta-analizi 17 kontroliranih kliničkih ispitivanja, stariji bolesnici s demencijom liječeni s drugim atipičnim antipsihoticima, uključujući risperidon, aripiprazol, olanzapin i kvetiapin, imali su povećani rizik smrtnosti u usporedbi s placebom.

### Cerebrovaskularni incidenti

Približno 3 puta veći rizik cerebrovaskularnih nuspojava viđen je u randomiziranim placebo-kontroliranim kliničkim istraživanjima u populaciji s demencijom s nekim od atipičnih antipsihotika, uključujući risperidon, aripiprazol i olanzapin. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećani rizik ne može se isključiti ni kod drugih antipsihotika ili drugih populacija bolesnika. Lurasidon treba koristiti s oprezom u starijih bolesnika s demencijom koji imaju rizične faktore za moždani udar.

### Venska tromboembolija

Slučajevi venske tromboembolije (VTE) zabilježeni su s antipsihoticima. Budući da se bolesnici liječeni antipsihoticima često prikazuju sa stečenim rizičnim faktorima za VTE, svi mogući rizični faktori za VTE moraju biti identificirani prije i tijekom liječenja lurasidonom, kao i poduzete odgovarajuće preventivne mjere.

### Hiperprolaktinemija

Lurasidon povećava razinu prolaktina zbog antagonističkog djelovanja na dopaminske D2 receptore. Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima povišenog prolaktina poput ginekomastije, galaktoreje i erektilne disfunkcije. Bolesnike treba uputiti da zatraže liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma.

### Povećanje tjelesne težine

Kod korištenja atipičnih antipsihotika zabilježeno je povećanje tjelesne težine. Preporučuje se kliničko praćenje tjelesne težine.

### Hiperglikemija

U kliničkim istraživanjima s lurasidonom prijavljeni su rijetki slučajevi nuspojava povezani s glukozom, npr. povećanje glukoze u krvi. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje u bolesnika s dijabetesom kao i u bolesnika s faktorima rizika za razvoj diabetes mellitusa.

### Ortostatska hipotenzija/sinkopa

Lurasidon može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, moguće zbog njegovog antagonističkog djelovanja na  $\alpha 1$ -adrenergičke receptore. Kod bolesnika osjetljivih na hipotenziju potrebno je praćenje vitalnih ortostatskih znakova.

### Interakcije sa sokom od grejpa

Tijekom liječenja lurasidonom treba izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5).

### Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lurasidona i drugih serotoninergičkih lijekova, kao što su buprenorfin/opioidi, inhibitori monoaminoooksidaze (MAO), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepressivi, može dovesti do serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobno liječenje drugim serotoninergičkim lijekovima klinički opravdano, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, osobito na početku liječenja i pri povećanjima doza.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome. Ako se posumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Lurasidon Teva lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Farmakodinamičke interakcije

Kao lijek koji djeluje prvenstveno na središnji živčani sustav, lurasidon treba koristiti s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju centralno i s alkoholom.

Oprez se preporučuje kada se lurasidon propisuje s lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval, npr. skupina IA antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid) i skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol), neki antihistaminici, neki drugi antipsihotici i neki antimalarici (npr. meflokin).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Lurasidon Teva s drugim serotoninergičkim lijekovima, kao što su buprenorfin/opioidi, inhibitori monoaminoooksidaze (MAO), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi, zbog povećanog rizika od serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (vidjeti dio 4.4).

##### Farmakokinetičke interakcije

Istovremena primjena lurasidona i soka od grejpa nije ispitana. Sok od grejpa inhibira CYP3A4 i može povećati serumsku koncentraciju lurasidona. Sok od grejpa treba izbjegavati tijekom liječenja lurasidonom.

##### Potencijal drugih lijekova za utjecaj na lurasidon

Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 oboje pridonose farmakodinamičkom djelovanju putem dopaminergijskih i serotoninergičkih receptora. Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 se primarno metaboliziraju preko CYP3A4.

##### *CYP3A4 inhibitori*

Lurasidon je kontraindiciran s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol) (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena lurasidona s jakim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom rezultira 9 puta većom izloženosti lurasidonu i 6 puta njegovom aktivnom metabolitu ID-14283.

Istodobna primjena lurasidona i posakonazola (jaki inhibitor CYP3A4) rezultirala je otprilike 4 – 5 puta većom izloženosti lurasidonu. Postojani učinak posakonazola na izloženost lurasidonu opažen je do 2 – 3 tjedna nakon prekida istodobne primjene posakonazola.

Istovremena primjena lurasidona s lijekovima koji umjereno inhibiraju CYP3A4 (npr. diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) može povećati izloženost lurasidonu. Procjenjuje se da umjereni CYP3A4 inhibitori rezultiraju s 2-5 puta povećanom izloženosti CYP3A4 supstrata.

Istovremena primjena lurasidona s diltiazemom (formulacija sa sporim oslobađanjem), umjerenim inhibitorom CYP3A4, rezultira 2,2 puta većom izloženosti lurasidonu i 2,4 puta ID-14283 (vidjeti dio 4.2). Primjena diltiazema u formulaciji s trenutnim oslobađanjem može rezultirati većim povećanjem izloženosti lurasidonu.

##### *CYP3A4 induktori*

Lurasidon je kontraindiciran s jakim CYP3A4 induktorima (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*)) (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena lurasidona s jakim CYP3A4 induktorom rifampicinom rezultirala je 6 puta manjom izloženošću lurasidonu.

Može se očekivati da će istovremena primjena lurasidona s blagim CYP3A4 induktorima (npr. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) ili umjerenim CYP3A4 induktorima (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) izazvati < 2 puta smanjenu izloženost lurasidonu tijekom istovremene primjene, kao i do 2 tjedna nakon što se iz liječenja isključe blagi ili umjereni induktori CYP3A4.

Kad se lurasidon primjenjuje s blagim ili umjerenim CYP3A4 induktorima, potrebno je pomno nadzirati djelotvornost lurasidona i može biti potrebno prilagoditi dozu.

#### *Transporteri*

Lurasidon je *in vitro* supstrat za P-gp i BCRP, a nejasno je kakvo je značenje toga *in vivo*.

Istovremena

primjena lurasidona s P-gp i BCRP inhibitorima može povećati izloženost lurasidonu.

#### Potencijal lurasidona za djelovanje na druge lijekove

Istovremena primjena lurasidona s midazolamom, osjetljivim supstratom za CYP3A4, rezultirala je < 1,5 puta povećanjem u izloženosti midazolamu. Preporučuje se praćenje kada se lurasidon i supstrati za CYP3A4 poznati po uskom terapijskom indeksu (npr. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil ili ergot alkaloidi [ergotamin, dihidroergotamin]) primjenjuju zajedno.

Istovremena primjena lurasidona s digoksinom (P-gp supstratom) nije povećavala izloženost digoksinu i tek je blago povećavala  $C_{max}$  (1,3 puta) pa se zbog toga smatra da se lurasidon može davati istovremeno s digoksinom. Lurasidon *in vitro* inhibira efluks transporter P-gp te se kliničko značenje inhibicije crijevnog P-gp ne može isključiti. Istovremena primjena P-gp supstrata dabigatran eteksilata može rezultirati povećanim koncentracijama dabigatrana u plazmi.

Lurasidon *in vitro* inhibira efluks transporter BCRP te se kliničko značenje inhibicije crijevnog BCRP ne može isključiti. Istovremena primjena BCRP supstrata može rezultirati povećanjem koncentracije tih supstrata u plazmi.

Istovremena primjena lurasidona s litijem upućuje na klinički zanemariv utjecaj litija na farmakokinetiku lurasidona, stoga nije potrebna prilagodba doze lurasidona kada se daje istovremeno s litijem. Lurasidon ne utječe na koncentraciju litija.

Kliničko ispitivanje interakcija lijeka istraživalo je učinak lurasidona kod bolesnika koji su uzimali oralne kombinirane kontraceptive uključujući norgestimat i etinilestradiol, indicirajući da lurasidon nije imao klinički ni statistički značajne učinke na farmakokinetiku kontraceptiva ili razinu globulina na kojeg se vežu spolni hormoni (SHBG; *sex hormone binding globulin*). Stoga se lurasidon može primjenjivati istovremeno s oralnim kontraceptivima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lurasidona u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o trudnoći, embrionalnom/fetalnom razvoju, porođaju i postnatalnom razvoju (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Lurasidon se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je to izričito neophodno.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući lurasidon) tijekom trećeg trimestra trudnoće ima rizik nuspojava uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome apstinencije koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Zabilježeni su agitacija, hipertoniya, hipotoniya, tremor, pospanost, poremećaji disanja ili poremećaj hranjenja. Zbog toga, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

#### Dojenje

Lurasidon se izlučuje u mlijeku štakorica tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuju li se lurasidon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Kod žena koje uzimaju lurasidon, dojenje se preporučuje samo ako potencijalna korist liječenja nadmašuje potencijalni rizik za dijete.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su brojne učinke na plodnost, većinom povezane s povišenjem prolaktina, što se ne smatra bitnim za reprodukciju kod ljudi (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lurasidon ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da ne koriste opasne strojeve, uključujući motorna vozila i bicikle, dok se ne uvjere da lurasidon ne utječe negativno na njih (vidjeti dio 4.8).

U pogledu ovog upozorenja i cestovne sigurnosti, iako adolescenti možda nisu dovoljno stari da upravljaju vozilom, mogli bi upravljati biciklom.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lurasidona procjenjivana je s dozama od 18,5 -148 mg u kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa shizofrenijom liječenih do 52 tjedna i nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće nuspojave lijeka ( $\geq 10\%$ ) bile su akatizija, mučnina i nesаница.

#### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave na lijek temeljene na objedinjenim podacima prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim izrazima su navedene niže u Tablici 1. Incidencija nuspojava na lijek prijavljenih u kliničkim ispitivanjima tabelirana je prema kategoriji učestalosti. Koriste se sljedeći pojmovi i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave na lijek temeljene na objedinjenim podacima za odrasle**

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			Nazofaringitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Anaemija	Eosinofilija Leukopenija	Neutropenija****
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost			

Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećanje tjelesne težine Smanjenje teka	Povećanje glukoze u krvi Hiponatremija		
Psijhijatrijski poremećaji	Nesanica	Agitacija Anksioznost Nemir	Noćne more Katatonija Napadaj panike	Suicidalno ponašanje	Poremećaj spavanja****
Poremećaji živčanog sustava	Akatizija	Somnolencija* Parkinsonizam** Omaglica Distonija*** Diskinezija	Letargija Dizartrija Tardivna diskinezija Sinkopa Konvulzije	Neuroleptički maligni sindrom (NMS) Cerebrovaskularni incident	
Poremećaji oka			Zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica		
Srčani poremećaji		Tahikardija	Angina pectoris Atrioventrikularni block prvog stupnja Bradikardija		
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija	Hipotenzija Ortostatska hipotenzija Navale vrućine Povećanje krvnog tlaka		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Proljev Povraćanje Dispepsija Povećano lučenje slina Suha usta Bol u gornjem dijelu abdomena Želučana nelagoda	Flatulencija Disfagija Gastritis		
Poremećaji jetre i žuči			Povećanje alanin aminotransferaze		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus	Hiperhidroza	Angioedem	Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima ukočenost Mišićno-koštanog sustava	Ukočenost zglobova Mialgija Bol u vratu	Rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Povećanje serumskog kreatinina	Dizurija	Zatajenje bubrega	

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					Apstinencijski sindrom kod novorođenčeta (vidjeti 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Povećanje prolaktina u krvi Eretilna Eisfunkcija Amenoreja Dismenoreja	Bol u dojka Galaktoreja	Povećanje dojki ****
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor	Smetnje hoda	Iznenadna smrt	
Pretrage		Povećanje kreatin fosfokinaze u krvi			

\* Pospanost obuhvaća nuspojave pod sljedećim nazivima: hipersomnija, hipersomnolencija, sedacija i somnolencija.

\*\* Parkinsonizam obuhvaća nuspojave pod sljedećim nazivima: bradikinezija, „rigiditet zupčanika“, slinjenje, ekstrapiramidni poremećaji, hipokinezija, mišićna ukočenost, parkinsonizam, psihomotorna retardacija i tremor.

\*\*\* Distonija obuhvaća nuspojave pod sljedećim nazivima: distonija, okulogirna kriza, oromandibularna distonija, spazam jezika, tortikolis i trizmus.

\*\*\*\* Nuspojave zabilježene u kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima faze 2 i 3; incidencija pojavljivanja ovih nuspojava je preniska za procjenu učestalosti.

**Tablica 2: Nuspojave za adolescente**

Klasifikacije organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije			Nazofaringitis Rinitis Infekcija gornjih dišnih putova		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Neutropenija		
Poremećaji imunskog sustava			Preosjetljivost		
Endokrini poremećaji		Hiperprolaktinemija (uključujući povećanje prolaktina u krvi)	Autoimuni tireoiditis Hiperandrogenizam Hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjenje teka Povećanje teka	Hiperinzulinemija		
Psihijatrijski poremećaji		Abnormalni snovi Agitacija Anksioznost Depresija Nesanica Psihotični poremećaj Shizofrenija Napetost	Agresija Apatija Konfuzno stanje Depresivno raspoloženje Disocijacija Halucinacije (slušne) Halucinacije (vidne)		

			<p>Homicidalne misli Impulzivno ponašanje Početna nesanica Smanjenje libida Povećanje libida Bezvoljnost Promjene mentalnog stanja Opsesivne misli Napad panike</p> <p>Psihomotorna hiperaktivnost Nemir Poremećaj spavanja Suicidalne misli Terminalna nesanica Abnormalno razmišljanje</p>		
Poremećaji živčanog sustava	Akatizija Glavobolja Somnolencija*	Poremećaj pažnje Omaglica Diskinezija Distonija *** Parkinsonizam**	<p>Posturalna omaglica Disgeuzija Hiperkinezija Oštećenje pamćenja Migrena Parestezija Psihomotorna Hiperaktivnost Sindrom nemirnih nogu Tardivna diskinezija Tenzijska glavobolja</p>		
Poremećaji oka			<p>Poremećaj akomodacije Zamagljen vid</p>		
Poremećaji uha i labirinta			Hiperakuzija		
Srčani poremećaji		Tahikardija	<p>Palpitacije Supraventrikularne ekstrasistole</p>		
Krvožilni poremećaji			<p>Ortostatska hipotenzija Hipertenzija</p>		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			<p>Orofaringealna bol Dispneja</p>		

Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Konstipacija Suha usta Povećano lučenje slina Povraćanje	Nelagoda u abdomenu Bol u gornjem dijelu abdomena Aptijalizam Dijareja Dispepsija Suhe usne Zubobolja		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Hiperhidroza	Alopecija Abnormalan rast dlaka Osip Urtikarija		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Rigidnost mišića	Artralgiya Napetost mišića Ukočenost mišićno-koštanog sustava Mialgiya Bol u ekstremitetima Bol u čeljusti		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Bilirubinurija Dizurija Poremećaj mokrenja Poliurija Proteinurija Premećaj funkcije bubrega		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Eretilna disfunkcija	Amenoreja Bol u dojnama Poremećaj ejakulacije Galaktoreja Ginekomastija Neredovita menstruacija Oligomenoreja Seksualna disfunkcija		
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji			Touretteov poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija Umor Iritabilnost	Zimica Smetnje hoda Malaksalost Bol u prsnom košu koja nije povezana sa srčanim tegobama Pireksija		
Pretrage		Povećanje kreatin fosfokinaze u krvi  Povećanje C-	Povećanje alanin aminotransferaze Pozitivna antitireoidna protutijela Povećanje aspartat		

		reaktivnog proteina  Smanjenje tjelesne težine Povećanje tjelesne težine	aminotransferaze Smanjenje alkalne fosfataze u krvi Povećanje alkalne fosfataze u krvi Povećanje kolesterola u krvi Povećanje glukoze u krvi Povećanje inzulina u krvi Smanjenje testosterona u krvi  Povećanje hormona koji stimulira štitnjaču u krvi Povećanje triglicerida u krvi Skraćenje PR-intervalna na elektrokardiogramu Smanjenje hemoglobina Smanjenje lipoproteina visoke gustoće Smanjenje lipoproteina niske gustoće		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Namjerno predoziranje		

\* Somnolencija obuhvaća sljedeće nuspojave primijećene u adolescenata: hipersomniju, sedaciju i somnolenciju.

\*\* Parkinsonizam obuhvaća sljedeće nuspojave primijećene u adolescenata: „rigiditet zupčanika“, ekstrapiramidni poremećaj, hipokineziju, parkinsonizam i tremor.

\*\*\* Distonija obuhvaća sljedeće nuspojave primijećene u adolescenata: distoniju, okulogirnu krizu i tortikolis.

### Opis odabranih nuspojava

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su klinički ozbiljni slučajevi kožnih i drugih reakcija preosjetljivosti povezanih s liječenjem lurasidonom, uključujući i slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma.

### *Događaji od važnosti za skupinu lijeka*

*Ekstrapiramidni simptomi (EPS):* U kratkotrajnim placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih, incidencija prijavljenih događaja povezanih s EPS, ne ubrajajući akatiziju i nemir, bila je 13,5% u ispitanika liječenih lurasidonom, naspram 5,8% onih liječenih placebo. Incidencija akatizije u ispitanika liječenih lurasidonom bila je 12,9%, prema 3,0% u ispitanika na placebo. U kratkotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u adolescenata, incidencija prijavljenih događaja povezanih s EPS, ne ubrajajući akatiziju, bila je 5,1% u ispitanika liječenih lurasidonom, naspram 1,8% onih liječenih placebo. Incidencija akatizije u ispitanika liječenih lurasidonom bila je 8,9%, prema 1,8% u ispitanika na placebo.

*Distonija:* Simptomi distonije, produženih abnormalnih kontrakcija mišićnih skupina, mogu se pojaviti u osjetljivih pojedinaca tijekom prvih par dana liječenja. Simptomi distonije uključuju: spazam vratnih mišića, koji ponekad napreduje do stezanja grla, otežanog gutanja, otežanog disanja i/ili protruzije jezika. Premda se ovi simptomi mogu javiti pri malim dozama, oni se događaju puno češće i s većom težinom, većom potencijom i u većim dozama prve generacije antipsihotika. Povećani rizik akutne distonije uočen je u muškaraca i u mlađim dobnim skupinama.

*Venska tromboembolija:* Slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze prijavljeni su s antipsihoticima. Frekvencija je nepoznata.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za lurasidon, stoga treba započeti s odgovarajućim potpornim mjerama, a pažljivi nadzor i praćenje treba nastaviti sve dok se bolesnik ne oporavi.

Kardiovaskularno praćenje treba započeti odmah, uključujući kontinuirano EKG praćenje zbog mogućih aritmija. Ako se primjenjuje antiaritmijska terapija, dizopiramid, prokainamid i kinidin nose teoretski rizik produženja QT intervala ukoliko se primjene u bolesnika koji su akutno predozirani lurasidonom. Slično, alfa-blokirajuće djelovanje bretilija može biti aditivno onom lurasidona, rezultirajući problemima s hipotenzijom.

Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba liječiti odgovarajućim mjerama. Ne smiju se koristiti adrenalin i dopamin, kao ni drugi simpatomimetici s beta agonističkim djelovanjem, budući da beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u slučaju alfa blokade inducirane lurasidonom. U slučaju teških ekstrapiramidnih simptoma, treba primijeniti antikolinergike.

Preporučuje se ispiranje želuca (nakon intubacije ukoliko je bolesnik bez svijesti) i primjena aktivnog ugljena zajedno s laksativom.

Mogućnost stanja smanjene svijesti, epileptičkih napadaja ili distoničke reakcije glave i vrata nakon predoziranja mogu izazvati rizik od aspiracije kod inducirane povraćanja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihaleptici, antipsihotici. ATK oznaka: N05AE05

#### Mehanizam djelovanja

Lurasidon je selektivni blokator učinaka dopamina i monoamina. Lurasidon se veže snažno na dopaminske D2- i serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>-receptore s visokim afinitetom vezanja od 0,994; 0,47; odnosno 0,495 nM. On također blokira  $\alpha_2c$ -adrenergičke receptore i  $\alpha_2a$ -adrenergičke receptore s afinitetom vezanja od 10,8; odnosno 40,7 nM. Lurasidon također pokazuje djelomični agonizam na 5HT-1A receptore s afinitetom vezanja od 6,38 nM. Lurasidon se ne vezuje na histaminergičke ili muskarinske receptore.

Mehanizam djelovanja manje aktivnog metabolita lurasidona ID-14283 sličan je onom lurasidona.

Pozitronskom emisijskom tomografijom detektirano je da je lurasidon, primijenjen u dozama u rasponu od 9 do 74 mg u zdravih ispitanika, izazvao o dozi ovisno smanjenje vezanja 11C-rakloprida, liganda D2/D3 receptora, u kaudatumu, putamenu i ventralnom strijatumu.

#### Farmakodinamički učinci

U glavnim kliničkim ispitivanjima djelotvornosti, lurasidon je primjenjivan u dozama od 37-148 mg lurasidona.

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost lurasidona u liječenju shizofrenije dokazana je u pet multicentričnih, placebom kontroliranih, dvostruko slijepih, 6-tjednih ispitivanja u ispitanika koji su zadovoljili kriterije za shizofreniju iz Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja, četvrto izdanje (DSM-IV). Doze lurasidona, koje su varirale unutar pet ispitivanja, bile su u rasponu od 37 do 148 mg lurasidona jednom dnevno. U kratkotrajnim ispitivanjima, primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je definirana kao srednja promjena od početne vrijednosti do Tjedna 6 u ukupnom zbroju prema ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS), validiranoj višedjelnoj ljestvici sastavljenoj od pet čimbenika za procjenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, dezorganiziranih misli, nekontrolirane agresije/uzbuđenosti i anksioznosti/depresije. Lurasidon je pokazao superiornost djelotvornosti u usporedbi s placebom tijekom ispitivanja faze 3 (vidjeti tablicu 2). Lurasidon je pokazao značajnu razliku u odnosu na placebo već od Dana 4. Nadalje, lurasidon je bio superioran u odnosu na placebo na predefiniranoj drugoj mjeri ishoda ljestvice Opći klinički dojam – Težina (engl. *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S)). Djelotvornost je također potvrđena i u drugom ispitivanju odgovora na liječenje (definirano kao  $\geq 30\%$  smanjenje od početne vrijednosti ukupnih PANSS bodova).

**Tablica 3: Ispitivanja u odraslih bolesnika sa shizofrenijom: Ukupan rezultat prema ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma za shizofreniju (PANSS) - Promjena od početne vrijednosti do Tjedna 6 - MMRM (engl. *Mixed Model Repeated Measures*) za Ispitivanja D1050229, D1050231 i D1050233: prema *Intent-to-Treat* analizi**

Statistika ispitivanja	Placebo	Doza lurasidona (b)				Aktivna kontrola (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Ispitivanje D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Srednja početna vrijednost (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Razlika Liječeni naspram placebo						
Procjena (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-vrijednost	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Ispitivanje D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Srednja početna vrijednost (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Razlika Liječeni naspram placebo						
Procjena (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-vrijednost	--	0,002	--	0,022	--	<0,001

Ispitivanje D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Srednja početna vrijednost (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Razlika liječeni naspram placebo Procjena (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-vrijednost	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(a) Olanzapin 15 mg u Ispitivanju D1050231, kvetiapin s produljenim oslobađanjem (XR) 600 mg u ispitivanju D1050233.

N je broj ispitanika za procjenu modela.

(b) p-vrijednosti za lurasidon naspram placebo bile su prilagođene za višestruke usporedbe. P-vrijednosti za olanzapin i kvetiapin XR naspram placebo nisu bile prilagođene.

U kratkotrajnim ispitivanjima nije bilo sustavne korelacije odgovora s obzirom na dozu.

Djelotvornost lurasidona kod dugotrajne terapije održavanja (37 do 148 mg lurasidona jednom dnevno) pokazana je u 12 mjesecom ispitivanju neinferiornosti s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem (200 do 800 mg jednom dnevno). Lurasidon nije bio inferioran kvetiapiinu s produljenim oslobađanjem u vremenu relapsa shizofrenije. Lurasidon je imao u Mjesecu 12, u odnosu na početnu vrijednost, mali porast tjelesne težine i indeksa tjelesne mase (srednja vrijednost (SD): 0,73 (3,36) kg, odnosno 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>) u usporedbi s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem (1,23 (4,56) kg, odnosno 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>). Sve u svemu, lurasidon je imao beznačajan utjecaj na tjelesnu težinu i druge metaboličke parametre uključujući totalni kolesterol, trigliceride i razinu glukoze.

U dugotrajnom ispitivanju sigurnosti klinički stabilni bolesnici liječeni su lurasidonom 37-111 mg ili risperidonom 2-6 mg. U tom ispitivanju stopa relapsa u razdoblju od 12 mjeseci bila je 20% za lurasidon i 16% za risperidon. Ta razlika se približila statistički značajnoj, ali ju nije dosegla.

U dugotrajnom ispitivanju dizajniranom za ocjenu trajanja odgovora, lurasidon je bio učinkovitiji od placeba u održavanju kontrole simptoma i odlaganju relapsa shizofrenije. Nakon liječenja akutne epizode i stabilizacije od barem 12 tjedana sa lurasidonom, bolesnici su randomizirani na dvostruko-slijepi način u skupine koje su nastavile ili s lurasidonom ili s placebom sve do ponovne pojave simptoma shizofrenije. U primarnoj analizi vremena do relapsa u kojoj su bolesnici koji su prekinuli ispitivanje bez relapsa cenzurirani u vrijeme prekida, bolesnici na lurasidonu imali su značajno dulje vrijeme do relapsa u usporedbi s bolesnicima na placebo (p=0,039). Kaplan-Meierova procjena vjerojatnosti relapsa u 28. tjednu bila je 42,2% za lurasidon i 51,2% za placebo. Vjerojatnost prekida terapije zbog bilo kojeg razloga u 28. tjednu bila je 58,2% za lurasidon i 69,9% za placebo (p=0,072).

### Pedijatrijska populacija

#### *Shizofrenija*

Djelotvornost lijeka lurasidona ustanovljena je u 6-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u adolescenata (13-17 godina) koji su zadovoljili kriterije za shizofreniju prema DSM-IV-TR (N=326). Bolesnici su bili randomizirani za primanje jedne od dviju fiksnih doza lurasidona (37 ili 74 mg/dan) ili placeba.

Glavni instrument za ocjenjivanje korišten za procjenu psihijatrijskih znakova i simptoma bila je PANSS ocjenska ljestvica. Ključni sekundarni instrument bila je ljestvica Opći klinički dojam – Težina bolesti (engl. *Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)*).

U obje skupine doziranja lijek lurasidona bio je superioran u odnosu na placebo u smanjenju rezultata na ljestvici PANSS i CGI-S u 6. tjednu. Doza od 74 mg dnevno nije u prosjeku pružila dodatnu korist u usporedbi s dozom od 37 mg dnevno.

Rezultati primarne djelotvornosti navedeni su u tablici 4.

**Tablica 4 Rezultati primarne djelotvornosti (ukupan rezultat prema ljestvici PANSS) - Promjena od početne vrijednosti do Tjedna 6 - MMRM (engl. Mixed Model Repeated Measures) za Ispitivanje shizofrenije u adolescenata D1050301: prema Intent-to-Treat analizi**

Statistika ispitivanja	Placebo	Doza lurasidona (a)	
		37 mg	74 mg
Ispitivanje D1050301	N=112	N=108	N=106
Srednja početna vrijednost (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS srednja vrijednost promjene (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Razlika Liječeni naspram placebo			
Procjena (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-vrijednost	--	0,0006	0,0008

N je broj ispitanika za procjenu modela.

(a) p-vrijednosti za lurasidon naspram placebo bile su prilagođene za višestruke usporedbe.

Poboljšanja rezultata na ljestvici CGI-S u 6. tjednu bila su znatno drukčija od placeba za skupinu liječenja lurasidonom 74 mg dnevno ( $-0,42 \pm 0,130$ , prilagođena p-vrijednost = 0,0015) i skupinu liječenja lurasidonom 37 mg dnevno ( $-0,47 \pm 0,130$ , prilagođena p-vrijednost = 0,0008).

Nastavak ispitivanja u trajanju od 104 tjedna (Ispitivanje D1050302) osmišljeno je za procjenu dugoročne sigurnosti, podnošljivosti i djelotvornosti fleksibilne doze lurasidona (18,5, 37, 55,5 ili 74 mg dnevno) u pedijatrijskih ispitanika koji su završili 6-tjedno razdoblje liječenja u tri prethodna ispitivanja različitih indikacija. U nastavku su predstavljeni samo rezultati za 271 ispitanika sa shizofrenijom koji je uključen iz Ispitivanja D1050301. Od tog broja, 186 ispitanika (68,6%) dovršilo je 52 tjedna, a 156 (57,6%) ispitanika dovršilo je 104 tjedna s fleksibilnim doziranjem lurasidona od 18,5 do 74 mg dnevno.

Za ispitanike koji su prešli iz ispitivanja D1050301, srednja vrijednost (95% IP) ukupnog rezultata prema ljestvici PANSS od dvostruko slijepe početne vrijednosti bila je -26,5 (-28,5; -24,5) pri zadnjem opažanju prenesenom nadalje (LOCF) u 28. tjednu, -28,2 (-30,2; -26,2) pri LOCF-u u 52. tjednu i

-29,5 (-31,8; -27,3) pri LOCF-u u 104. tjednu / mjeri ishoda nakon otvaranja, a srednja vrijednost promjene (95% IP) od otvorene početne vrijednosti bila je -9,2 (-11,1; -7,2) pri LOCF-u u 28. tjednu, -10,8 (-13,0; -8,7) pri LOCF-u u 52. tjednu i -12,2 (-14,5; -9,8) pri LOCF-u u 104. tjednu / mjeri ishoda nakon otvaranja.

#### *Bipolarna depresija*

Kratkoročna djelotvornost lurasidona ispitivana je u 6-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju bolesne djece i adolescenata (u dobi od 10-17 godina) koji su zadovoljili kriterije prema DSM-V za veliku depresivnu epizodu povezanu s bipolarnim I poremećajem, sa ili bez brze izmjene i bez psihotičnih značajki (N=350). Bolesnici su bili randomizirani u fleksibilno doziran lurasidon 18-74 mg jednom dnevno ili placebo.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti definirana je kao srednja vrijednost promjene ukupnoga broja bodova od početne vrijednosti do 6. tjedna na ljestvici depresije u djece (engl. *Children's Depression Rating Scale, Revised*, CDRS-R). Ključna sekundarna mjera ishoda bio je zbroj na CGI-BP-S ljestvici za ocjenu ukupne težine depresije (engl. *Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness*, CGI-BP-S). Statistički značajne razlike u korist lurasidona naspram placeba dokazane su za te mjere ishoda u ukupnoj ispitivanoj populaciji, s početkom u 2. tjednu i održavane su u svakom posjetu u ispitivanju do završetka ispitivanja. Međutim, primarne i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti nisu zadovoljene kod mlađih bolesnika (ispod 15 godina starosti). Srednja vrijednost promjene dobivene metodom najmanjih kvadrata (LS) prilagođena placebom (95% IP) od početne vrijednosti do zadnjeg opažanja prenesenog nadalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) u 6. tjednu u ukupnom rezultatu CDRS-R-a za lurasidon skupinu bila je -1,8 (-5,6; 2,0) za ispitanike u dobi od 10 do 14 godina starosti i -8,6 (-12,4; -4,8) za ispitanike u dobi od 15 do 17 godina starosti (Tablica 5).

Sigurnosni profil lurasidona u djece uključene u ovo kratkoročno ispitivanje uglavnom je bio u skladu s onim opaženim kod liječenja unutar odobrene indikacije u odraslih, međutim, razlike u učestalosti nuspojave koje su se najčešće pojavljivale opažene su u pedijatrijskih bolesnika za mučninu (vrlo često), proljev (često) i smanjen apetit (često), u usporedbi s odraslima (često, nepoznato odnosno manje često).

**Tablica 5 Ispitivanje bipolarne depresije u djece: Ukupni zbroj na Revidiranoj ocjenskoj ljestvici za procjenu težine depresije u djece (CDRS-R) i na Ljestvici ukupnog kliničkog dojma – inačica za ocjenu ukupne težine depresije (CGI-BP-S) - promjena između početne vrijednosti i 6. tjedna - MMRM u Ispitivanju D1050326: kod skupine bolesnika uključenih s namjerom liječenja (engl. *Intent-to-Treat*)**

Parametri	Statistika ispitivanja	Placebo	Lurasidon doza 18,5-74 mg (a) (b)
Primarna mjera ishoda: CDRS-R ukupni rezultat		N=170	N=173
	Srednja početna vrijednost (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	LS srednja vrijednost promjene (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Razlika Liječeni naspram placebo		
	Procjena (SE; 95% CI)	--	-5,7 (1,39; -8,4 do -3,0)
	p-vrijednost	--	<0,0001
Ključna sekundarna mjera ishoda: CGI-BP-S rezultat depresije		N=170	N=173
	Srednja početna vrijednost (SD)	4,5	4,6
	LS srednja vrijednost promjene (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Razlika Liječeni naspram placebo		
	Procjena (SE; 95% IP)	--	-0,44 (0,112; -0,66 do -0,22)
		p-vrijednost	--

N je broj ispitanika.

(a) p-vrijednosti za lurasidone naspram placeba bile su prilagođene za višestruke usporedbe.

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Lurasidon dostiže vršnu serumsku koncentraciju za otprilike 1-3 sata.

U ispitivanju djelovanja hrane, srednje vrijednosti  $C_{max}$  i AUC lurasidona povećavaju se 2-3 puta, odnosno 1,5-2 puta, ukoliko se primjenjuje s hranom, u usporedbi s razinama zabilježenim kada se primjenjuje natašte.

#### Distribucija

Nakon primjene 37 mg lurasidona, približna srednja vrijednost prividnog volumena distribucije bila je 6000 L. Lurasidon se u velikoj mjeri veže (~99%) na serumske proteine.

#### Biotransformacija

Lurasidon se metabolizira uglavnom preko CYP3A4. Glavni biotransformacijski putovi su oksidativna N-dealkilacija, hidroksilacija norbornanskog prstena i S-oksidacija.

Lurasidon se metabolizira 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% serumske radioaktivnosti.

CYP3A4 je glavni enzim odgovoran za metabolizam aktivnog metabolita ID-14283. Lurasidon i njegov aktivni metabolit ID-14283 zajedno pridonose farmakodinamskom djelovanju na dopaminergičke i serotoninergičke receptore.

Zasnovano na ispitivanjima *in vitro*, lurasidon nije supstrat CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP2E1 enzima.

*In vitro*, lurasidon nije pokazao izravnu, ili slabu inhibiciju (izravnu ili ovisnu o vremenu) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) citokrom P450 enzima (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Temeljem tih podataka, ne očekuje se utjecaj lurasidona na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Za primjenu lijekova koji su supstrati za CYP3A4 s uskom terapijskom širinom, vidjeti dio 4.5.

Lurasidon je *in vitro* supstrat P-gp transportnog glikoproteina i BCRP. Lurasidon nije podložan aktivnom transportu unosa preko OATP1B1 ili OATP1B3.

Lurasidon je *in vitro* inhibitor P-gp, BCRP i OCT1 (vidjeti dio 4.5). Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuje se da lurasidon ima klinički značajan inhibicijski potencijal za transportere OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K ili BSEP.

#### Eliminacija

Nakon primjene lurasidona, poluvrijeme eliminacije bilo je 20-40 sati. Nakon peroralne primjene radiooznačene doze, približno 67% doze pojavilo se u fecesu, a 19% u urinu. Urin je sadržavao uglavnom brojne metabolite s minimalnim renalnim izlučivanjem početne tvari.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika lurasidona proporcionalna je dozi u ukupnom dnevnom rasponu doza od 18,5 mg do 148 mg. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija postiže se unutar 7 dana od početka uzimanja lurasidona.

#### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

##### *Starije osobe*

Ograničeni podaci prikupljeni su u zdravih osoba  $\geq 65$  godina. U prikupljenim podacima, slično je bilo i u usporedbi s osobama  $< 65$  godina. U svakom slučaju, povećanje u izloženosti kod starijih osoba može se očekivati za bolesnike ukoliko imaju smanjenu bubrežnu ili jetrenu funkciju.

##### *Oštećenje jetre*

Serumska koncentracija lurasidona bila je povećana u zdravih ispitanika s oštećenjem jetre po

Child-Pugh ljestvici tipa A, B i C. Porast izloženosti lurasidonu povećavao se 1,5; 1,7; odnosno 3 puta.

#### *Oštećenje bubrega*

Serumska koncentracija lurasidona bila je povećana u zdravih ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega s povećanjem izloženosti od 1,5; 1,9; odnosno 2 puta. Ispitanici sa završnim stadijem bolesti bubrega ( $CrCl < 15$  ml/min) nisu bili ispitivani.

#### *Spol*

Nije bilo klinički relevantnih razlika među spolovima u farmakokinetici lurasidona u populaciji bolesnika sa shizofrenijom kod kojih je ispitivana farmakokinetika.

#### *Rasa*

Nije bilo klinički relevantnih razlika u farmakokinetici lurasidona u populaciji bolesnika sa shizofrenijom kod kojih je ispitivana farmakokinetika. Zabilježeno je da je azijska rasa bolesnika imala 1,5 puta povećanu izloženost lurasidonu u usporedbi s bijelom rasom bolesnika.

#### *Pušenje*

Zasnovano na *in vitro* ispitivanjima korištenjem ljudskih jetrenih enzima, lurasidon nije supstrat za CYP1A2; stoga pušenje ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku lurasidona.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika lurasidona u pedijatrijskih bolesnika procijenjena je u 47 djece u dobi od 6 do 12 godina i 234 adolescenta u dobi od 13 do 17 godina. Lurasidon je bio primijenjen u obliku lurasidonklorida u dnevnim dozama od 20, 40, 80 ili 120 mg (6-17 godina) ili 160 mg (samo 10-17 godina) tijekom najviše 42 dana. Nije bilo jasne korelacije između postignute izloženosti u serumu i dobi ili tjelesne težine. Farmakokinetika lurasidona u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina općenito je bila usporediva s onom opaženom u odraslih.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Glavno otkriće ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza lurasidona bile su centralno posredovane endokrine promjene što je rezultiralo povišenjem serumskog prolaktina u štakora, pasa i majmuna. U ispitivanjima dugotrajnih ponovljenih doza u ženki štakora, visoka razina serumskog prolaktina bila je povezana s djelovanjem na kosti, nadbubrežne žlijezde i reproduktivna tkiva. U ispitivanju dugotrajnih uzastopnih doza u pasa, visoki serumski prolaktin bio je povezan s učincima na muška i ženska reproduktivna tkiva.

U štakora, lurasidon nije imao učinak na mušku ni na žensku reprodukciju u oralnoj dozi od 150, odnosno 0,1 mg/kg/dan lurasidonklorida ili na rani embrionalni razvoj u oralnoj dozi od 15 mg/kg/dan lurasidonklorida.

Ispitivanja plodnosti u ženki štakora pokazala su produljeno razdoblje estrusa i usporenu kopulaciju pri  $\geq 1,5$  mg/kg/dan lurasidonklorida, dok su se pri 150 mg/kg/dan lurasidonklorida indikatori kopulacije i plodnosti, te broj corpus luteuma, implantacija i živih fetusa smanjili. Ovo djelovanje bilo je povezano s hiperprolaktinijom nakon liječenja lurasidonom, djelujući na ciklus estrusa i kopulacijsko ponašanje kao i na održavanje corpus luteuma ženki štakora, uzrokujući smanjenje implantacija i broj živih fetusa. Ovo djelovanje povezano s prolaktinom ne smatra se relevantnim u humanoj reprodukciji.

Jednokratna doza od 10 mg/kg lurasidonklorida u skotnih štakora uzrokovala je fetalnu izloženost. U ispitivanju određivanja doza u skotnih štakora, 150 mg/kg/dan lurasidonklorida uzrokovalo je zastoje u fetalnom rastu bez znakova teratogeneze. Lurasidon nije bio teratogen u štakora ili kunića prilikom izloženosti dozi sličnoj ili onoj ispod maksimalne preporučene doze za ljude (148 mg lurasidona).

U definitivnom ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima nije primijećena povećana osjetljivost mladih životinja na s lurasidonom povezane učinke na tjelesnu težinu, konzumaciju hrane i klinička opažanja, ali primijećeni su slični učinci kao u odraslih štakora (zakašnjeli rast i razvoj te hiperprolaktinemija). Hiperaktivnost koja je primijećena pri  $\geq 3$  mg/kg dnevno u razdoblju nakon liječenja prijavljena je i kod drugih antagonista D2 receptora. Nešto niža tjelesna težina pri okotu i tjelesna težina / dobivanje na tjelesnoj težini u razdoblju nakon okota primijećeni su u potomstvu mladih štakora prethodno liječenih dozom od  $\geq 30$  mg/kg dnevno. Pri razini kod koje nisu uočeni štetni učinci (NOAEL) od 3 mg/kg dnevno izloženost lurasidonu i većini metabolita bila je niža od one postignute pri preporučenoj kliničkoj dozi u adolescenata u dobi od 13 godina ili starijih.

Lurasidon se izlučuje u mlijeku štakorica tijekom laktacije.

Lurasidon nije bio genotoksičan u nizu testova. U ispitivanjima kancerogenosti u miševa i štakora zabilježeni su tumori dojki i/ili hipofize, najvjerojatnije uslijed povećanja razine prolaktina u krvi. Ovi nalazi uobičajeni su za glodavce tretirane antipsihoticima s dopaminskim D2 blokirajućim djelovanjem i smatraju se specifičnim za glodavce.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete*

Celuloza, mikrokristalična (E460)

Manitol (E421)

Hipromeloza 2910 (E464)

Karmelozanatrij, umrežena (E468)

Magnezijev stearat (E470b)

#### *Ovojnica tablete*

*Lurasidon Teva 18,5 mg, 37 mg filmom obložene tablete*

Hipromeloza 2910 (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol 8 000 (E1521)

*Lurasidon Teva 74 mg filmom obložene tablete*

Hipromeloza 2910 (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol 8 000 (E1521)

Željezni oksid, žuti (E172)

Indigo carmine aluminum lake (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

OPA/Al/PVC//Al blisteri i perforirani blisteri s jediničnim dozama pakirani u kartonske kutije. Veličine pakiranja od 28 ili 28 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5, Haarlem  
2031 GA  
Nizozemska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lurasidon Teva 18,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-247238793

Lurasidon Teva 37 mg filmom obložene tablete: HR-H-884934101

Lurasidon Teva 74 mg filmom obložene tablete: HR-H-987312074

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

13. lipnja 2024. / -

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/ -