

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lurasidone Orifarm 18,5 mg filmdragerade tabletter

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

Lurasidone Orifarm 37 mg filmdragerade tabletter

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

Lurasidone Orifarm 74 mg filmdragerade tabletter

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 18,5 mg filmdragerad tablett innehåller 30,00 mg mannitol.

Varje 37 mg filmdragerad tablett innehåller 60,00 mg mannitol.

Varje 74 mg filmdragerad tablett innehåller 120,00 mg mannitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lurasidone Orifarm 18,5 mg filmdragerade tabletter

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

Lurasidone Orifarm 37 mg filmdragerade tabletter

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

Lurasidone Orifarm 74 mg filmdragerade tabletter

Ljusgrön till grön, oval filmdragerad tablett, präglad med "LH" på ena sidan, släta på andra sidan och mått 12 x 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxen population

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

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

Pediatrisk population

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

Dosjustering på grund av interaktioner

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

Byte mellan antipsykosläkemedel

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

Äldre patienter

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering av lurasidon är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

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

Administreringssätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Självmondsbenägenhet

Förekomsten av självmondsbeteende medföljer psykotiska sjukdomar och har i vissa fall rapporterats i ett tidigt skede efter insättning eller byte av antipsykotisk behandling. Högriskpatienter ska övervakas noggrant under antipsykotisk behandling.

Parkinsons sjukdom

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

Extrapyramidala symtom (EPS)

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

Tardiv dyskinesi

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

Hjärt-kärlsjukdomar/QT-tidsförlängning

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

Kramper

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

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats förekomma vid behandling med lurasidon. Det kännetecknas av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, påverkad medvetandegrad och förhöjda halter av serumkreatinfosfokinase. Ytterligare tecken kan vara myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om detta inträffar ska lurasidon, sättas ut.

Äldre patienter med demens

Lurasidon har inte undersökts hos äldre patienter med demens.

Total mortalitet

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

Cerebrovaskulär händelse

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

Venös tromboembolism

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

Hyperprolaktinemi

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

Viktökning

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

Hyperglykemi

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

Ortostatisk hypotoni/synkope

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

Interaktion med grapefruktjuice

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

Serotonergt syndrom

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

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

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

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

”natriumfritt”.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

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

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

Farmakokinetiska interaktioner

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

Möjliga effekter av andra läkemedel på lurasidon

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

CYP3A4-hämmare

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

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

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

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

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

CYP3A4-inducera

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

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

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

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

Transportprotein

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

Möjliga effekter av lurasidon på andra läkemedel

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lurasidon har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska uppmanas att vara försiktiga med att använda farliga maskiner, däribland motorfordon och cyklar, tills de är rimligt säkra på att lurasidon inte påverkar dem negativt (se avsnitt 4.8). Vad gäller trafiksäkerhet kan det hända att ungdomar som inte är gamla nog att köra ändå cyklar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

Tabell 1. Biverkningar baserade på poolade data för vuxna

Systemorgan-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Nasofaryngit		
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Eosinofili Leukopeni	Neutropeni*** *
Immunsystemet		Överkänslighet			

Systemorgan- klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Viktökning Minskad aptit	Ökad blodglukos Hyponatremi		
Psykiatriska tillstånd	Insomni	Agitation Ångest Rastlöshet	Mardrömmar Katatoni Panikattacker	Självmondsbete ende	Sömnstörningar *****
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi	Sömnsvårigh eter* Parkinsonism ** Yrsel Dystoni*** Dyskinesi	Letargi Dysartri Tardiv dyskinesi Synkope Kramper	Maligt neuroleptika syndrom (NMS) Cerebovaskulär händelse	
Ögon			Dimsyn		
Öron och balansorgan			Yrsel		
Hjärtat		Takykardi	Angina pectoris Atrioventrikulär block av första graden Bradykardi		
Blodkär l		Hypertoni	Hypotoni Ortostatisk hypotoni Värmevallningar Förhöjt blodtryck		
Magtarmkanalen	Illamå nde	Diarré Kräkning Dyspepsi Överprodukti on av saliv Muntorrhet Smärtor i övre delen av buken Magbesvär	Flatulens Dysfagi Gastrit		
Lever och gallvägar			Förhöjt alaninaminotran sferas		
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda	Hyperhidros	Angioödem	Stevens- Johnsons syndrom
Muskuloskeletal a systemet och bindväv		Ryggsmärtor Muskuloskele tal stelhet	Ledstelhet Myalgi Nacksmärta	Rabdomyolys	

Systemorgan- klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar		Ökning av serumkreatini n	Dysuri	Njursvikt	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningssynd rom (se 4.6)
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Förhöjt prolaktin i blodet Erekt dysfunktion Amenorré Dysmenorré	Bröstmärta Galaktorré	Bröstförstoring ****
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället		Trötthet	Gångstörningar	Plötsliga dödsfall	
Undersökningar och provtagningar		Förhöjt kreatinfosfoki nas i blodet			

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

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

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

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

Tabell 2. Biverkningar för ungdomar

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

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

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsyn ta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Orofaryngeal smärta Dyspné		
Magtarmkanalen	Illamående	Förstoppning Muntorrhet Överproduktion av saliv Kräkningar	Magbesvär Smärtor i övre delen av buken Muntorrhet Diarré Dyspepsi Torra läppar Tandvärk		
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros	Alopeci Onormal hårväxt Utslag Urtikaria		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelstelhet	Atralgi Muskelspänning Muskuloskeletal stelhet Myalgi Smärta i extremitet Värk i käkarna		
Njurar och urinvägar			Bilirubinuri Dysuri Urineringsbesvär Polyuri Proteinuri Njurproblem		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektile dysfunktion	Amenorré Bröstsmärta Ejakulationsstörning Galaktorré Gynekomasti Oregelbunden menstruation Oligomenorré Sexuell störning		
Medfödda och/eller genetiska störningar			Tourettes syndrom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Trötthet Irritabilitet	Frossa Gångstörningar Sjukdomskänsla Icke-kardiell bröstsmärta Feber		

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsyn ta	Ingen känd frekvens
Undersökningar och provtagningar		Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet Förhöjt C-reaktivt protein Viktminskning Viktökning	Förhöjt alaninaminotransferas Positivt test för antikropp riktad mot sköldkörteln Förhöjt aspartataminotransferas Minskat alkaliskt fosfat i blodet Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet Förhöjt blodkolesterol Ökad blodglukos Ökad insulinhalt i blodet Minskat testosteronhalt i blodet Förhöjd nivå av tyreotropin i blodet Ökning av triglycerider i blodet Förkortad PQ-tid vid elektrokardiografi Minskat hemoglobinvärde Minskat högdensitetslipoprotein Minskat lågdensitetslipoprotein		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Avsiktlig överdos		

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

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

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

Relevanta biverkningar för läkemedelsklassen

Extrapyramidala symtom (EPS): I placebokontrollerade korttidsstudier av vuxna var incidensen av rapporterade händelser relaterade till EPS, förutom akatysi och rastlöshet, 13,5 % hos försökspersoner

som hade behandlats med lurasidon jämfört med 5,8 % för dem som hade fått placebo. Incidensen av akatysi hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon var 12,9 % jämfört med 3,0 % för de som hade fått placebo. I den placebokontrollerade korttidsstudien av ungdomar var incidensen av rapporterade händelser relaterade till EPS, förutom akatysi, 5,1 % hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon jämfört med 1,8 % för de som hade fått placebo. Incidensen av akatysi hos försökspersoner som hade behandlats med lurasidon var 8,9 % jämfört med 1,8 % för de som hade fått placebo.

Dystoni: Symtom på dystoni, förlängda onormala sammandragningar av muskelgrupper, kan förekomma hos känsliga individer under de första behandlingsdagarna. Dystonisyntom innefattar: spasmer i nackmuskeln, som ibland framskrider till blockeringar i svalget, sväljsvårigheter, andningssvårigheter och/eller utsträckt tunga. Även om dessa symtom kan förekomma vid låga doser, är de vanligare, svårare och kraftfullare vid högre doser av första generationens antipsykosläkemedel. Förhöjd risk för akut dystoni observeras hos män och yngre åldersgrupper.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Behandling av överdosering

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

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

Hypotoni och cirkulationskollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder. Adrenalin och dopamin ska inte användas och inte heller andra sympatomimetika med betaagonistaktivitet, eftersom betastimulering kan förvärra hypotonin vid lurasidoninducerad alfablockad. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinerga läkemedel administreras.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, antipsykotika ATC-kod: N05AE05

Verkningsmekanism

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt

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

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

Studiestatistik	Placebo	Lurasidondos (b)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	--	--
Medel vid baslinjen (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS medelförändring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-värde	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	n = 114	n = 118	--	n = 118	--	n = 121
Medel vid baslinjen (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS medelförändring (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						

Beräknat (SE) p-värde	-- --	-9,7 (2,9) 0,002	-- --	-7,5 (3,0) 0,022	-- --	-12,6 (2,8) < 0,001
Studie D1050233	n = 120	--	n = 125	--	n = 121	n = 116
Medel vid baslinjen (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS medelförändring (SE)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsskillnad jämfört med placebo						
Beräknat (SE)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-värde	--	--	< 0,001	--	< 0,001	< 0,001

(a) Olanzapin 15 mg i studie D1050231, quetiapin depot (XR) 600 mg i studie D1050233.

n är antalet försökspersoner per modellestimat.

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

I korttidsstudier fann man ingen dos-responskorrelation.

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

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

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

Pediatrik population

Schizofreni

Effekten av lurasidon fastställdes vid en 6 veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av ungdomar (13 till 17 år gamla) som uppfyllde DSM-IV-TR-kriterierna för schizofreni (N = 326). Patienter randomiserades till en av två fasta doser av lurasidon (37 eller 74 mg/dag) eller placebo.

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

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

De primära effektresultaten visas i tabell 4.

Tabell 4 **Primära effektnät (Total PANSS-poäng) – Förändring från baslinjen till vecka 6 – MMRM för studien av schizofreni bland ungdomar, D1050301: ITT-analysen (Intent-to-Treat)**

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

N är antalet försökspersoner per modellestimat.

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

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

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

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

Bipolär depression

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

Det primära effektmåttet definierades som medelförändringen från baslinjen till vecka 6 i total CDRS-R-poäng. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var depressionspoäng enligt CGI-BP-S (Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness). Statistiskt signifikanta skillnader till fördel för lurasidon framför placebo visades för dessa effektmått för den sammanlagda studerade populationen, med början vecka 2 och som bibehölls för varje studiebesök fram till slutet av studien. Det primära effektmåttet och det huvudsakliga sekundära effektmåttet uppfylldes dock inte hos yngre patienter (under 15 år). Placebojusterad LS medelförändring (95 % KI) från baslinjen till vecka 6 LOCF i totalpoäng enligt CDRS-R för gruppen som fick lurasidon var -1,8 (-5,6, 2,0) för försökspersoner i åldern 10-14 år och var -8,6 (-12,4, -4,8) för försökspersoner i åldern 15-17 år (tabell 5).

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

ingen känd frekvens respektive mindre vanliga).

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

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

N är antalet försökspersoner.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lurasidon når maximal plasmakoncentration efter ungefär 1–3 timmar.

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

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

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

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Kön

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

Etnicitet

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

Rökning

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

Pediatrisk population

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

Farmakokinetiken för lurasidon hos pediatrika patienter i åldern 6-17 år var generellt jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

En enskild dos på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid till dräktiga råttor ledde till fosterexponering. I en dospilotstudie på dräktiga råttor orsakade 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid tillväxthämning hos fostren utan några tecken på teratogenicitet. Lurasidon var inte teratogent i råttor och kaniner vid exponering som liknar eller är lägre än den maximala rekommenderade dosen för människa (148 mg lurasidon).

I den slutgiltiga toxicitetsstudien på juvenila råttor framkom ingen ökad sensitivitet hos juvenila djur för lurasidonrelaterade effekter på kroppsvikt, foderkonsumtion och kliniska observationer, men liknande effekter som hos vuxna råttor noterades (fördröjd tillväxt och utveckling samt hyperprolaktinemi). Hyperaktivt beteende som var uppenbart vid ≥ 3 mg/kg/dag under perioden efter behandlingen har även rapporterats för andra D2-receptorblockerare. Något lägre födelsevikt och kroppsvikt/ökning av kroppsvikten under den postnatala perioden noterades hos avkomman till juvenila råttor som tidigare behandlats med ≥ 30 mg/kg/dag. Vid NOAEL på 3 mg/kg/dag var exponeringen för lurasidon och de flesta metaboliter lägre än den som uppnåddes vid den rekommenderade kliniska dosen för ungdomar från 13 års ålder.

Lurasidon utsöndras i mjölken hos diande råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lurasidone Orifarm 18,5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Tablettdragering

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

Lurasidone Orifarm 37 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Tablettdragering

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

Lurasidone Orifarm 74 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Tablettdragering

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartongerna innehåller 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1 eller 98, 98 x 1 tabletter i OPA/Al/PVC//AL-bliester respektive perforerade enhetsdoser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18,5 mg: 64262
37 mg: 64263
74 mg: 64264

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-07-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-09