

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lurasidone Accord 18,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 18,62 mg lurasidon.

Lurasidone Accord 37 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 37,24 mg lurasidon.

Lurasidone Accord 74 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lurasidonhydroklorid tilsvarende 74,49 mg lurasidon.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 18,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 30,00 mg mannitol.

Hver 37 mg filmdrasjerte tablett inneholder 60,00 mg mannitol.

Hver 74 mg filmdrasjerte tablett inneholder 120,00 mg mannitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lurasidone Accord 18,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til off-white, filmdrasjerte, runde tabletter preget med "LL" på den ene siden, umerkede på den andre siden, med diameter 6 mm.

Lurasidone Accord 37 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til off-white, filmdrasjerte, runde tabletter preget med "LI" på den ene siden, umerkede på den andre siden, med diameter 8 mm.

Lurasidone Accord 74 mg filmdrasjerte tabletter

Lysegrønne til grønne ovale filmdrasjerte tabletter, preget med "LH" på den ene siden, umerkede på den andre siden, med dimensjoner 12 x 7 mm

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lurasidone Accord er indisert for behandling av schizofreni hos voksne og ungdom over 13 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksen populasjon

Anbefalt startdose er 37 mg lurasidon én gang daglig. Initial dosetitrering er ikke nødvendig. Det er effektivt i doser fra 37 til 148 mg én gang daglig. Doseøkning skal baseres på legens bedømmelse og observert klinisk respons. Maksimal døgndose bør ikke overskride 148 mg.

Pasienter på doser som er høyere enn 111 mg én gang daglig, og som tar pause i behandlingen i mer enn 3 dager, skal starte opp med 111 mg én gang daglig og titreres opp til deres optimale dose. For alle andre doser kan pasienter starte opp igjen med deres tidligere dose uten behov for opptitrering.

Pediatrisk populasjon

Anbefalt startdose er 37 mg lurasidon én gang daglig. Initial dosetitrering er ikke nødvendig. Det er effektivt i doser fra 37 til 74 mg én gang daglig. Doseøkning skal baseres på legens bedømmelse og observert klinisk respons. Maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg. Hos barn skal lurasidon kun forskrives av en ekspert innen pediatrisk psykiatri.

Dosejustering på grunn av interaksjoner

En startdose på 18,5 mg anbefales, og maksimal døgndose bør ikke overskride 74 mg daglig i kombinasjon med moderate CYP3A4-hemmere. Dosejustering kan være nødvendig i kombinasjon med milde og moderate CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5). For sterke CYP3A4-hemmere og -induktorer, se pkt. 4.3.

Bytte mellom antipsykotiske legemidler

På grunn av forskjellige farmakodynamiske og farmakokinetiske profiler mellom de ulike antipsykotiske legemidlene er det nødvendig med tilsyn av lege når bytte til et annet antipsykotisk legemiddel anses medisinsk hensiktsmessig.

Eldre

Hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon ($\text{CrCl} \geq 80$ ml/minutt) er doseringsanbefalingene den samme som for voksne med normal nyrefunksjon. Siden eldre pasienter kan ha redusert nyrefunksjon, kan imidlertid dosejustering være nødvendig i henhold til pasientens nyrefunksjonsstatus (se “Nedsatt nyrefunksjon” nedenfor).

Det er begrenset data tilgjengelig om eldre pasienter behandlet med høye doser av lurasidon. Det finnes ingen tilgjengelige data om eldre pasienter behandlet med 148 mg lurasidon. Det skal utvises forsiktighet ved behandling av pasienter ≥ 65 år med høye doser av lurasidon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med moderat (kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 og < 50 ml/minutt), alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCL} > 15$ og < 30 ml/min) og terminal nyresykdom (ESRD) ($\text{CrCl} < 15$ ml/minutt), er anbefalt startdose 18,5 mg, og maksimal dose bør ikke overskride 74 mg én gang per døgn. Lurasidon bør ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom med mindre den potensielle nytten overgår den potensielle risikoen. Hvis det brukes ved terminal nyresykdom, anbefales klinisk overvåking.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Dosejustering anbefales ved moderat (Child Pugh klasse B) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C). Anbefalt startdose er 18,5 mg. Maksimal døgndose hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør ikke overskride 74 mg daglig, og bør hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke overskride 37 mg daglig.

Administrasjonsmåte

Lurasidone Accord filmdrasjerte tabletter er til oral bruk og skal tas én gang daglig sammen med et måltid. Hvis det tas uten mat antas det at eksponering for lurasidon blir signifikant lavere enn når det tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Lurasidone Accord-tablettene skal svelges hele for å maskere den bitre smaken. Lurasidone Accord-tablettene bør tas til samme tidspunkt hver dag for å bedre compliance.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasienter bør overvåkes nøye i hele denne perioden.

Selv mord

Forekomst av suicidal atferd følger psykotiske lidelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling. Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

Parkinsons sykdom

Ved forskrivning til pasienter med Parkinsons sykdom kan antipsykotiske legemidler forverre de underliggende parkinsonssymptomene. Leger bør derfor veie risikoen opp mot nytten ved forskrivning av lurasidon til pasienter med Parkinsons sykdom.

Ekstrapyramidale symptomer

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med ekstrapyramidale reaksjoner inklusiv rigiditet, tremor, maskelignende ansikt, dystonier, sikling, lut holdning og unormal gange. I placebokontrollerte kliniske studier med voksne pasienter med schizofreni var det en økt forekomst av ekstrapyramidale symptomer etter behandling med lurasidon sammenlignet med placebo.

Tardiv dyskinesi

Legemidler med dopaminreseptorantagonistiske egenskaper er forbundet med induksjon av tardiv dyskinesi karakterisert ved ufrivillige rytmiske bevegelser, særlig i tunge og/eller ansikt. Hvis tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår, bør seponering av alle antipsykotika, inklusiv lurasidon, vurderes.

Hjerte-karsykdommer/QT-forlengelse

Forsiktighet bør utvises når lurasidon forskrives til pasienter med kjent hjerte-karsykdom eller forekomst av forlenget QT-intervall i familien, hypokalemi og ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet.

Kramper

Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere kramper eller andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

Malignt nevroleptikasyndrom, kjennetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økt nivå av kreatinfosfokinase i serum er rapportert å forekomme med lurasidon. Ytterligere tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. I slike tilfeller skal lurasidon seponeres.

Eldre pasienter med demens

Lurasidon er ikke studert hos eldre pasienter med demens.

Generell dødelighet

I en metaanalyse av 17 kontrollerte kliniske studier hadde eldre pasienter med demens, behandlet med andre atypiske antipsykotika, inklusiv risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin, en økt risiko for dødelighet sammenlignet med placebo.

Cerebrovaskulære bivirkninger

I den demente populasjonen er det i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier sett en ca. 3-ganger så stor risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med noen atypiske antipsykotika som risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Lurasidon skal brukes med forsiktighet hos eldre pasienter med demens som har risikofaktorer for slag.

Venøs tromboembolisme

Det er rapportert om venøs tromboembolisme (VTE) ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika, ofte har ervervet risikofaktor for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med lurasidon og hensiktsmessige forholdsregler tas.

Hyperprolaktinemi

Lurasidon øker nivået av prolaktin på grunn av antagonisme av dopamin D2-reseptorer. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på forhøyet prolaktin, for eksempel gynekomasti, galaktoré, amenoré og erektil dysfunksjon. Pasienten bør rådes til å søke lege hvis de opplever tegn og symptomer.

Vektøkning

Det er observert vektøkning ved bruk av antipsykotika. Klinisk overvåking av vekt anbefales.

Hyperglykemi

Det er i kliniske studier med lurasidon rapportert om sjeldne tilfeller av glukoserelaterte bivirkninger, som økning i blodglukose. Egnert klinisk overvåking anbefales hos pasienter med diabetes og hos pasienter med risikofaktorer for utvikling av diabetes mellitus.

Ortostatisk hypotensjon/synkope

Lurasidon kan forårsake ortostatisk hypotensjon, muligens på grunn av dets α 1-adrenerge reseptorantagonisme. Overvåking av ortostatiske vitale tegn bør vurderes hos pasienter som er utsatt for hypotensjon.

Interaksjon med grapefruktjuice

Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrasjon av Lurasidone Accord og andre serotonerge legemidler, for eksempel buprenorfin/opioider, MAO-hemmere, selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI-er), serotonin-norepinefrin-reopptakshemmere (SNRI-er) eller trisykliske antidepressiva, kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk berettiget, anbefales det å observere pasienten nøye, spesielt ved behandlingsstart og doseøkninger. Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere endringer i sinnstilstand, autonom ustabilitet, nevromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis serotonin syndrom mistenkes, bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen overveies, avhengig av alvorlighetsgraden av symptomene.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder mannitol, som kan ha en mild avførende effekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Siden lurasidon primært har effekt på sentralnervesystemet, bør lurasidon brukes med forsiktighet i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og alkohol.

Forsiktighet anbefales ved bruk av lurasidon sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. klasse IA antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), noen antihistaminer, noen andre antipsykotika og noen antimalariamidler (f.eks. meflokin).

Lurasidone Accord bør brukes med forsiktighet når det administreres sammen med andre serotonerge legemidler, for eksempel buprenorfin/opioider, MAO-hemmere, selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI-er), serotonin-norepinefrin-reopptakshemmere (SNRI-er) eller trisykliske antidepressiva, grunnet den økte risikoen for serotonin syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Samtidig administrasjon av lurasidon og grapefruktjuice er ikke undersøkt. Grapefruktjuice hemmer CYP3A4 og kan øke serumkonsentrasjonen av lurasidon. Grapefruktjuice skal unngås under behandling med lurasidon.

Andre legemidlers påvirkning på lurasidon

Lurasidon og dets aktive metabolitt ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer. Lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 metaboliseres primært av CYP3A4.

CYP3A4-hemmere

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av lurasidon og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol resulterte i 9 og 6 ganger høyere eksponering for henholdsvis lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283.

Samtidig administrasjon av lurasidon og posakonazol (sterk CYP3A4-hemmer) resulterte i omtrent 4–5 ganger høyere eksponering for lurasidon. Denne effekten ble observert i opptil 2–3 uker etter at behandlingen med posakonazol ble avsluttet.

Samtidig administrasjon av lurasidon med legemidler som hemmer CYP3A4 moderat (f.eks. diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil), kan øke eksponeringen for lurasidon. Moderate hemmer av CYP3A4 anslås å resultere i en 2–5 høyere eksponering for CYP3A4-substrater.

Samtidig administrasjon av lurasidon og diltiazem (langsom frisetting), en moderat CYP3A4-hemmer, resulterte i henholdsvis 2,2 og 2,4 ganger høyere eksponering for lurasidon og den aktive metabolitten ID-14283 (se pkt. 4.2). Bruk av diltiazemformuleringer med øyeblikkelig frisetting kan resultere i en større økning i lurasidons eksponering.

CYP3A4-induktorer

Lurasidon er kontraindisert med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av lurasidon og den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin resulterte i 6 ganger lavere eksponering for lurasidon.

Samtidig administrasjon av lurasidon og svake (f.eks. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller moderate (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) CYP3A4-induktorer forventes å gi < 2 ganger lavere eksponering for lurasidon ved samtidig administrasjon og i opptil 2 uker etter seponering av milde til moderate CYP3A4-induktorer.

Hvis lurasidon tas samtidig med svake eller moderate CYP3A4-induktorer, er det nødvendig å overvåke effekten av lurasidon nøye og justere dosen om nødvendig.

Transportere

Lurasidon er et substrat av P-gp og BCRP *in vitro*, og *in vivo*-relevansen for dette er uklar. Samtidig administrasjon av lurasidon og P-gp- og BCRP-hemmere kan øke eksponeringen for lurasidon.

Påvirkningen av lurasidon på andre legemidler

Samtidig administrasjon av lurasidon og midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, resulterte i <1,5 ganger høyere eksponering for midazolam. Overvåking anbefales når lurasidon og CYP3A4-substrater som er kjent for å ha et smalt terapeutisk vindu (f.eks. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, kinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]) tas samtidig.

Samtidig administrasjon av lurasidon og digoksin (et P-gp-substrat) økte ikke eksponeringen for digoksin og gav bare en svak økning i C_{max} (1,3 ganger). Det anses derfor at lurasidon kan administreres sammen med digoksin. Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transportproteinet P-gp, og den kliniske betydningen av hemming av P-gp i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig administrasjon av P-gp-substratet dabigatraneteksilat kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av dabigatran.

Lurasidon er en *in vitro*-hemmer av transportproteinet BCRP, og den kliniske betydningen av hemming av BCRP i tarmen kan ikke utelukkes. Samtidig administrasjon av BCRP-substrater kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av disse substratene.

Samtidig administrasjon av lurasidon og litium indikerer en ubetydelig effekt av litium på farmakokinetikken til lurasidon. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av lurasidon ved samtidig administrasjon av litium. Lurasidon påvirker ikke konsentrasjonen av litium.

En klinisk interaksjonsstudie har undersøkt effekten av lurasidon hos pasienter som tok orale antikonseptiva, inklusiv norgestimat og etinyløstradiol. Studien indikerte at lurasidon ikke hadde noen klinisk eller statistisk effekt av betydning på farmakokinetikken til antikonseptiva eller nivå av kjønnshormonbindende globulin. Lurasidon kan derfor tas samtidig med orale antikonseptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) angående bruk av lurasidon hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekt på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Lurasidon skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Nyfødte som eksponeres for antipsykotika (inklusiv lurasidon) i løpet av tredje trimester, har risiko for å få bivirkninger som ekstrapyramidale bivirkninger og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød eller sugeproblemer. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Amming

Lurasidon ble skilt ut i morsmelk hos rotter under diegiving (se pkt. 5.3). Det er ukjent om lurasidon eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming hos kvinner som får lurasidon, skal bare vurderes dersom den potensielle nytten av behandling rettferdiggjør den potensielle risikoen for barnet.

Fertilitet

Dyrestudier har vist en rekke effekter på fertilitet, hovedsakelig forbundet med økning i prolaktin, som ikke anses å være relevant for human reproduksjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lurasidon har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares mot å betjene farlige maskiner, inkludert motorkjøretøy og sykkel, inntil de er relativt sikre på at lurasidon ikke påvirker dem ugunstig (se pkt. 4.8). Med tanke på trafiksikkerhet kan det hende at ungdom sykler selv om de ikke er gamle nok til å kjøre bil.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til lurasidon er undersøkt i doser på 18,5–148 mg i kliniske studier hos pasienter med schizofreni behandlet i inntil 52 uker og etter markedsføring. De vanligste bivirkningene ($\geq 10\%$) var akatisi, kvalme og søvnløshet.

Bivirkningstabell

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på samlede data og er oppført etter organklasser og med foretrukket terminologi i tabell 1 nedenfor. Forekomsten av bivirkninger rapportert i kliniske studier listes opp etter frekvenskategori. Følgende begreper og frekvenser brukes: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger basert på sammensatte data hos voksne

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Nasofaryngitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi	Eosinofili, leukopeni	Nøytropeni** **
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning, nedsatt appetitt	Økt blodglukose, hyponatremi		
Psykiatriske lidelser	Insomni	Agitasjon, angst, rastløshet	Mareritt, katatoni, panikkanfall	Selvmondsrelateret atferd	Søvnforstyrrelser ****
Nevrologiske sykdommer	Akatisi	Somnolens*, parkinsonisme*, svimmelhet, dystoni***, dyskinesi	Letargi, dysartri, tardive dyskinesier, synkope, krampe	Malignt nevroleptika syndrom (MNS), cerebrovaskulære bivirkninger	
Øyesykdommer			Tåkesyn		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo		
Hjertesykdommer		Takykardi	Angina pectoris, atrioventrikulær blokk første grad, bradykardi		
Karsykdommer		Hypertensjon	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, hetetokter, økt blodtrykk		

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Diaré, oppkast, dyspepsi, hypersekresjon av spytt, munntørrehet, smerter i øvre del av magen, ubehag i magen	Flatulens, dysfagi, gastritt		
Sykdommer i lever og galleveier			Økning i alaninamino-transferase		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus	Hyperhidrose	Angioødem	Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter, muskelstivhet	Leddstivhet, myalgi, nakkesmerter	Rabdomyolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier		Økning i serumkreatinin	Dysuri	Nyresvikt	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Abstinenssymptomer hos nyfødte (se 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Økning i prolaktin i blod, erektil dysfunksjon, amenoré, dysmenoré	Brystsmerte, galaktoré	Brystforstørrelse ****
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Kronisk utmattelse	Gangeforstyrrelse	Plutselig uventet død	
Undersøkelser		Økning i blodkreatinin-fosfokinase			

*Somnolens inkluderer hypersomni, hypersomnolens, sedasjon og somnolens.

**Parkinsonisme inkluderer bradykinesi, tannhjulrigiditet, sikling, ekstrapyramidale forstyrrelser, hypokinesi, muskelrigiditet, parkinsonisme, psykomotorisk retardasjon og tremor.

***Dystoni inkluderer dystoni, okulogyr krise, oromandibulær dystoni, spasmer i tungen, tortikollis, og trismus.

****Bivirkninger oppdaget i kontrollerte og ukontrollerte studier i fase 2 og 3, forekomsten er imidlertid for lav til å estimere frekvens.

Tabell 2: Bivirkninger hos ungdom

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Nasofaryngitt, rhinitt, øvre luftveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Nøytropeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi (inkludert forhøyet blodprolaktin)	Autoimmun tyreoiditt, hyperandrogenisme, hypotyreose		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt, økt appetitt	Hyperinsulinemi		
Psykiatriske lidelser		Unormale drømmer, agitasjon, angst, depresjon, insomni, psykotisk lidelse, schizofreni, anspenhet	Aggresjon, apati, forvirringstilstand, deprimert sinnstilstand, dissosiasjon, allusinasjon (hørsel), hallusinasjon (syn), drapstanker, impulsiv atferd, initial insomni, nedsatt libido, økt libido, likegyldighet, endringer i sinnstilstand, tvangstanker, panikkanfall, psykomotorisk hyperaktivitet, rastløshet, søvnforstyrrelser, selvmordstanker, terminal insomni, unormale tanker		
Nevrologiske sykdommer	Akatisi hodepine, somnolens*	Oppmerksomhetsforstyrrelse, svimmelhet, dyskinesi, dystoni***, parkinsonisme**	Svimmelhet, postural dysgeusi, hyperkinesi, hukommelsessvikt, migrene, parestesi, psykomotorisk hyperaktivitet, rastløse ben, tardiv dyskinesi, spenningshodepine		
Øyesykdommer			Akkommodasjonsforstyrrelse, tåkesyn		
Sykdommer i øre og labyrint			Hyperakusi		
Hjertesykdommer		Takykardi	Palpitasjoner, supraventrikulære ekstrasystoler		
Karsykdommer			Ortostatisk hypotensjon, hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Orofaryngeal smerte, dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Obstipasjon munntørhet hypersekresjon av spytt, oppkast	Ubehag i magen, smerter i øvre del av magen, manglende spyttsekresjon, diaré, dyspepsi, tørre lepper, tannpine		
Hud- og underhudssykdommer		Hyperhidrose	Alopesi, unormal hårvekst, utslett, urticaria		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelstivhet	Artralgi, muskelstramhet, stivhet i muskler/skjelett, myalgi, smerter i ekstremitet, smerter i kjeven		
Sykdommer i nyre og urinveier			Bilirubinuri, dysuri, vannlatingsforstyrrelse, polyuri, proteinuri, nyreforstyrrelse		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erekttil dysfunksjon	Amenoré, brystsmerter, ejakulasjonsforstyrrelse, galaktoré, gynekomasti, uregelmessig menstruasjon, oligomenoré, seksuell dysfunksjon		
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer			Tourettes syndrom		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, kronisk utmattelse, irritabilitet	Frysninger, gangeforstyrrelse, sykdomsfølelse, ikke-kardiale brystsmerter, pyreksi		
Undersøkelser		Økning i blodkreatinfosfokinase, økning i c-reaktivt protein, vektøkning, vektreduksjon	Økning i Alaninamino-transferase, Økning i antithyroid-antistoffpositiv aspartat aminotransferase, redusert alkalisk fosfatase i blodet, økt alkalisk fosfokinase i blodet, økning i blodkolesterol, økning i blodglukose, økning i blodinsulin, redusert testosteron i blodet, økning i thyreoideastimulerende hormon i blodet, økning i blodtriglyserider, forkortet ekg PR, redusert hemoglobin, redusert lipoprotein med høy tetthet, redusert lipoprotein med lav tetthet		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Tilsiktet overdosering		

*Somnolens inkluderer følgende bivirkninger observert hos ungdom: hypersomni, sedasjon og somnolens.

**Parkinsonisme inkluderer følgende bivirkninger observert hos ungdom: tannhjulsrigiditet, ekstrapyramidale forstyrrelser, hypokinesi, parkinsonisme og tremor.

***Dystoni inkluderer følgende bivirkninger observert hos ungdom: dystoni, okulogyrikrise og tortikollis.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det er etter markedsføring rapportert om klinisk alvorlige tilfeller av hud- og andre overfølsomhetsreaksjoner i forbindelse med lurasidonbehandling, inkludert noen rapporter om Stevens-Johnsons syndrom.

Bivirkninger av interesse for klassen

Ekstrapyramidale symptomer: I de placebokontrollerte korttidsstudiene hos voksne var forekomsten av bivirkninger forbundet med ekstrapyramidale symptomer, unntatt akatysi og rastløshet, 13,5 % hos de som var behandlet med lurasidon, versus 5,8 % for de som fikk placebo. Forekomsten av akatysi hos de som fikk lurasidon, var 12,9 %, versus 3,0 % hos de som fikk placebo. I den placebokontrollerte korttidsstudien med ungdom var forekomsten av rapporterte bivirkninger forbundet med EPS, med unntak av akatysi, 5,1 % for lurasidonbehandlede forsøkspersoner sammenlignet med 1,8 % for placebobehandlede forsøkspersoner. Forekomsten av akatysi for lurasidonbehandlede forsøkspersoner var 8,9 % sammenlignet med 1,8 % for placebobehandlede forsøkspersoner.

Dystoni: Symptomer på dystoni, langvarige unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan forekomme hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandling. Symptomer på dystoni omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet med høypotente og høyere doser av førstegenerasjons antipsykotika. Det er observert en forhøyet risiko for akutt dystoni hos menn og i yngre aldersgrupper.

Venøs tromboembolisme: Det er rapportert om tilfeller av venøs tromboembolisme, inkludert tilfeller av lungeemboli og tilfeller av dyp venetrombose, med antipsykotika. Frekvens ukjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Behandling av overdose

Det finnes ingen spesifikk antidot for lurasidon. Egnert støttende behandling bør derfor igangsettes, og nøye medisinsk overvåking og monitorering bør fortsette til pasienten er restituert.

Kardiovaskulær overvåking bør startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Hvis antiarytmisk behandling gis, er det en teoretisk risiko for at disopyramid, prokainamid og kinidin forlenger QT-intervallet når det gis til pasienter med akutt overdosering av lurasidon. På lignende måte kan bretyliums alfablokkerende egenskaper være additive til lurasidons, noe som kan resultere i problematisk hypotensjon.

Ved hypotensjon og sirkulatorisk kollaps gis egnet behandling. Adrenalin og dopamin, eller andre sympatomimetika med betaagonistaktivitet, skal ikke brukes, siden betastimulering kan forverre hypotensjon i forbindelse med lurasidonindusert alfablokade. Ved tilfeller av alvorlige ekstrapyramidale symptomer bør antikolinerge legemidler gis.

Magetømming (etter intubasjon hvis pasienten er bevisstløs) og administrasjon av aktivt kull sammen med et lakserende legemiddel bør vurderes.

Muligheten for sløvhet, kramper eller dystoniske reaksjoner i hode og nakke etter overdosering kan fremkalle risiko for aspirasjon ved provosert emesis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika. ATC-kode: N05AE05

Virkningsmekanisme

Lurasidon blokkerer selektivt dopaminerge og monoaminerge effekter. Lurasidon bindes sterkt til dopaminerge D2- og serotonerge 5-HT_{2A}- og 5-HT₇-reseptorer med høy bindingsaffinitet på henholdsvis 0,994, 0,47 og 0,495 nM. Det blokkerer også α _{2c}-adrenerge reseptorer og α _{2a}-adrenerge reseptorer med en bindingsaffinitet på henholdsvis 10,8 og 40,7 nM. Lurasidon gir også partiell agonisme ved 5-HT_{1A}-reseptoren med en bindingsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon bindes ikke til histaminerge eller muskarine reseptorer.

Virkningsmekanismen for den mindre aktive metabolitten ID-14283 er den samme som for lurasidon.

Lurasidon i doseområdet 9 til 74 mg administrert til friske individer gav en doseavhengig reduksjon i bindingen av 11C-rakloprid, en D2-/D3-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positronemisjonstomografi.

Farmakodynamiske effekter

I de kliniske hovedstudiene ble lurasidon administrert i doser på 37–148 mg.

Klinisk effekt

Effekten av lurasidon ved behandling av schizofreni ble demonstrert i fem placebokontrollerte, dobbeltblinde, 6-ukers flersenterstudier med pasienter som tilfredsstilte de diagnostiske kriteriene (DSM-IV) for schizofreni. Lurasidondosene varierte i de fem studiene og var mellom 37 til 148 mg lurasidon én gang daglig. I korttidsstudiene var det primære endepunktet definert som gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 6 i den totale scoren på PANSS-skalaen (Positive and Negative Syndrome Scale), en validert metode bestående av fem faktorer som vurderer positive symptomer, negative symptomer, tankeforstyrrelser, ukontrollert fiendtlighet/oppstemthet og angst/depresjon. Lurasidon viste bedre effekt enn placebo i fase III-studiene (se tabell 2). Lurasidon viste signifikant forskjell fra placebo så tidlig som dag 4. I tillegg var lurasidon bedre enn placebo på det predefinerte sekundære endepunktet Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) skalaen. Effekt ble også bekreftet i en sekundær analyse av behandlingsrespons (definert som $\geq 30\%$ reduksjon fra baseline i PANSS totalscore).

Tabell 3: Schizofrenistudier hos voksne: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)-totalscore – endring fra baseline til uke 6 – MMRM for studiene D1050229, D1050231 og D1050233: Intention-to-treat-analysesett

Studiestatistikk	Placebo	Lurasidondose (b)				Aktiv kontroll (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Gjennomsnitt baseline (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Behandlingsforskjell vs. Placebo						
Estimat (SE)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-verdi	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Studie D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Gjennomsnitt baseline (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)

LS gjennomsnittlig endring (SE)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Behandlingsforskjell vs. Placebo						
Estimat (SE)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-verdi	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Studie D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Gjennomsnitt baseline (SD)	96,6 (10,2)		97,7 (9,7)		97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS gjennomsnittlig endring (SE)	-10,3 (1,8)		-22,2 (1,8)		-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Behandlingsendring vs. placebo						
Estimat (SE)			-11,9 (2,6)		-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-verdi			< 0,001		< 0,001	< 0,001

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

N er antallet forsøkspersoner for hvert modellestimat.

(b) p-verdier for lurasidon vs. placebo ble justert for flere sammenligninger. p-verdier for olanzapin og quetiapin depot vs. placebo var ujustert.

I korttidsstudiene ble det ikke observert noen overensstemmende dose-responskorrelasjon.

Langtids vedlikeholdseffekt av lurasidon (37 til 148 mg lurasidon én gang daglig) ble demonstrert i en 12-måneders "non-inferiority"-studie med quetiapin depot (200 til 800 mg én gang daglig). Lurasidon var "non-inferior" til quetiapin depot med hensyn til tid til tilbakefall av schizofreni. Lurasidon hadde en liten økning fra baseline til måned 12 i kroppsvekt og kroppsmasseindeks (gjennomsnittlig (SD): henholdsvis 0,73 (3,36) kg og 0,28 (1,17) kg/m²) sammenlignet med quetiapin depot (henholdsvis 1,23 (4,56) kg og 0,45 (1,63) kg/m²). Generelt hadde lurasidon en ubetydelig effekt på vekt og andre metabolske parametere som totalt nivå av kolesterol, triglyserider og glukose.

I en langsiktig sikkerhetsstudie ble klinisk stabile pasienter behandlet med lurasidon 37–111 mg eller risperidon 2–6 mg. I denne studien var tilbakefallsraten over en 12-månedersperiode 20 % for lurasidon og 16 % for risperidon. Forskjellen var nesten, men ikke helt, statistisk signifikant.

I en langtidsstudie designet for å utrede vedlikeholdseffekt var lurasidon mer effektiv enn placebo med hensyn til å opprettholde symptomkontroll og forsinke tilbakefall av schizofreni. Etter å ha vært behandlet med lurasidon for akutte episoder og stabilisert i minimum 12 uker ble pasienter dobbeltblindet randomisert til enten å fortsette med lurasidon eller placebo inntil de fikk tilbakefall av schizofrene symptomer. I den primære analysen av tid til tilbakefall hvor pasienter som trakk seg uten tilbakefall, ble sensurert når de trakk seg, viste pasienter som fikk lurasidon, en signifikant lenger tid til tilbakefall sammenlignet med pasienter som fikk placebo (p=0,039). Kaplan-Meier-estimatene på sannsynlighet for tilbakefall ved uke 28 var 42,2 % for lurasidon og 51,2 % for placebo. Sannsynligheten for seponering uansett årsak ved uke 28 var 58,2 % for lurasidon og 69,9 % for placebo (p=0,072).

Pediatrisk populasjon

Schizofreni

Effekten av Lurasidone Accord ble fastslått i en 6-ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie av ungdom (13 til 17 år) som oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene for schizofreni (N = 326). Pasientene ble randomisert til én av to faste doser med Lurasidone Accord (37 eller 74 mg/døgn) eller placebo.

Primært evalueringsverktøy for å vurdere psykiatiske tegn og symptomer var PANSS. Det viktigste sekundære verktøyet var CGI-S.

I begge dosegruppene var Lurasidone Accord overlegen placebo for reduksjon av PANSS- og CGI-S-scores ved uke 6. I gjennomsnitt gav ikke dosen på 74 mg/døgn flere fordeler enn dosen på 37 mg/døgn.

De primære effektresultatene er oppgitt i tabell 4.

Tabell 4 Primære effektresultater (PANSS-totalscore) – endring fra baseline til uke 6 – MMRM for studien av schizofreni hos ungdom D1050301: Intention-to-treat-analysesett

Studiestatistikk	Placebo	Lurasidondose (a)	
		37 mg	74 mg
Studie D1050301	N=112	N=108	N=106
Gjennomsnitt baseline (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS gjennomsnittlig endring	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Behandlingsendring vs. placebo			
Estimat (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-verdi	--	0,0006	0,0008

N er antallet forsøkspersoner for hvert modellestimat.

(a) p-verdiene for lurasidon vs. placebo ble justert for flere sammenligninger

Forbedringene i CGI-S-scores ved uke 6 var signifikant forskjellige fra placebo for både behandlingsgruppene lurasidon 74 mg/døgn ($-0,42 \pm 0,130$, justert $p = 0,0015$) og lurasidon 37 mg/døgn ($-0,47 \pm 0,130$, justert $p = 0,0008$).

En 104-ukers forlengelsesstudie (studie D1050302) var utformet for å evaluere langsiktig sikkerhet, tolerabilitet og effekt av fleksibelt dosert lurasidon (18,5, 37, 55,5 eller 74 mg/døgn) hos pediatriske forsøkspersoner som fullførte en 6-ukers behandlingsperiode i tre foregående studier av ulike indikasjoner. Kun resultatene fra 271 forsøkspersoner med schizofreni som ble innmeldt i studie D1050301, vil heretter bli presentert. Av disse fullførte 186 forsøkspersoner (68,6 %) 52 uker, og 156 (57,6 %) forsøkspersoner fullførte 104 ukers fleksibel dosering med lurasidon 18,5 til 74 mg/døgn.

For forsøkspersoner som fortsatte fra D1050301, var gjennomsnittlig (95 % KI) i PANSS-totalscore fra DB-baseline -26,5 (-28,5, -24,5) ved uke 28 LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) ved uke 52 LOCF, og 29,5 (-31,8, -27,3) ved uke 104 LOCF/post-OL-endepunktet, og gjennomsnittlig endring (95 % KI) fra OL-baseline var -9,2 (-11,1, -7,2) ved uke 28 LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) ved uke 52 LOCF, og -12,2 (-14,5, -9,8) ved uke 104 LOCF/post-OL-endepunktet.

Bipolar depresjon

Kortvarig effekt av lurasidon ble studert i en seks ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert flersenterstudie av barn og ungdom (10–17 år) som oppfylte de diagnostiske kriteriene (DSM-V) for en alvorlig depressiv episode forbundet med bipolar lidelse type 1, med eller uten raske svingninger, og uten psykotiske symptomer (N=350). Pasientene ble randomisert til fleksibelt dosert lurasidon 18–74 mg én gang daglig eller placebo.

Det primære effektendepunktet ble definert som den gjennomsnittlige forandringen fra baseline til uke 6 i Children's Depression Rating Scale-Revised [vurderingsskala for barnedepresjon] (CDRS-R) total score. Det viktigste sekundære endepunktet i studien var klinisk global impresjon – bipolar versjon, alvorlighetsgrad av sykdom (CGI-BP-S) depresjonsscore. Statistisk signifikante forskjeller som favoriserte lurasidon over placebo, ble vist for disse endepunktene for den samlede studerte populasjonen, påbegynt i uke 2 og ble opprettholdt ved hvert studiebesøk til slutten av studien. De primære og viktigste sekundære effektendepunktene ble imidlertid ikke oppfylt blant yngre pasienter (under 15 år). Placebojustert LS-gjennomsnittlig forandring (95 % KI) fra baseline til uke 6 LOCF i

CDRS-R totalscore for lurasidon-gruppen var -1,8 (-5,6, 2,0) for forsøkspersoner i alderen 10 til 14 år og -8,6 (-12,4, -4,8) for forsøkspersoner i alderen 15 til 17 år (Tabell 5).

Sikkerhetsprofilen for lurasidon hos barn som deltok i denne kortsiktige studien, er generelt i overensstemmelse med det som observeres ved behandling innenfor godkjent indikasjon hos voksne. Det er imidlertid observert forskjeller i frekvensen av de vanligste bivirkningene som forekommer hos barn, som kvalme (svært vanlig), diaré (vanlig) og nedsatt appetitt (vanlig), sammenlignet med voksne (henholdsvis vanlig, ikke kjent og mindre vanlig).

Tabell 5 Bipolar depresjon, pediatrik studie: Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R)-totalscore og Clinical Global Impression Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BP- S)-depresjonsscore (depresjon) – endring fra baseline til uke 6 – MMRM for studie D1050326: Intention-to-treat-analysesett

Parametere	Studiestatistikk	Placebo	Lurasidondose 18,5–74 mg (a) (b)
Primært endepunkt: CDRS-R total score		N=170	N=173
	Gjennomsnitt baseline (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	LS gjennomsnittlig endring (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Behandlingsendring vs. placebo		
	Estimat (SE; 95 % KI)	--	-5,7 (1,39; -8,4 til -3,0)
	p-verdi	--	< 0,0001
Viktig sekundært endepunkt: CGI-BP-S-depresjonsscore		N=170	N=173
	Gjennomsnitt baseline (SD)	4,5	4,6
	LS gjennomsnittlig endring (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Behandlingsendring vs. placebo		
	Estimat (SE; 95 % KI)	--	-0,44 (0,112; -0,66 til -0,22)
	p-verdi	--	<0,0001

N er antall forsøkspersoner

(a) p-verdier for lurasidon vs. placebo ble justert for flere sammenligninger.

(b) Lurasidondoser på 18,5, 37, 55,5 og 74 mg tilsvarer 20, 40, 60 og 80 mg lurasidonhydroklorid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lurasidon når høyeste serumkonsentrasjon innen 1–3 timer. En matpåvirkningsstudie viste at lurasidon administrert med mat økte gjennomsnittlig C_{max} og AUC med henholdsvis cirka 2–3 ganger og 1,5–2 ganger sammenlignet med nivåer observert ved faste.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 6000 liter etter administrasjon av 37 mg lurasidon. Lurasidon bindes i høy grad til serumproteiner (99 %).

Biotransformasjon

Lurasidon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. De viktigste biotransformasjonsveiene er oksidativ N-dealkylering, hydroksylering av norbornanringer og S-oksidasjon.

Lurasidon metaboliseres til to aktive metabolitter (ID-14283 og ID-14326) og to ikke-aktive metabolitter (ID-20219 og ID-20220). Lurasidon og metabolittene ID-14283, ID-14326, ID-20219 og ID-20220 samsvarer med henholdsvis cirka 11,4, 4,1, 0,4, 24 og 11 % av serumradioaktivitet.

CYP3A4 er hovedenzymet ansvarlig for metabolisme av den aktive metabolitten ID-14283. Lurasidon og dets aktive metabolitt ID-14283 bidrar begge til den farmakodynamiske effekten på dopaminerge og serotonerge reseptorer.

Basert på *in vitro*-studier er lurasidon ikke substrat for CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP2E1-enzymmer.

Lurasidon viste *in vitro* ingen direkte, eller svak hemming (direkte eller tidsavhengig) ($IC_{50} > 5,9 \mu M$) av cytokrom P-450-enzymene (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Basert på disse dataene forventes ikke lurasidon å påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrat for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. For administrasjon av legemidler som er substrater for CYP3A4 med smalt terapeutisk vindu, se pkt. 4.5.

Lurasidon er et *in vitro*-substrat for transportproteinene P-gp og BCRP. Lurasidon gjennomgår ikke aktivt opptak via OATP1B1 eller OATP1B3.

Lurasidon hemmer P-gp, BCRP og OCT1 *in vitro* (se pkt. 4.5). Lurasidon forventes ikke å ha klinisk relevant hemmende potensial på transporterne OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP basert på *in vitro*-data.

Eliminasjon

Etter administrasjon av lurasidon var eliminasjonshalveringstiden 20–40 timer. Etter oral administrasjon av en radiomerket dose ble cirka 67 % gjenfunnet i feces og 19 % i urin. Urin inneholdt for det meste en rekke metabolitter med minimal renal utskillelse av den opprinnelige forbindelsen.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til lurasidon er doseproporsjonal innenfor en total daglig dose på 18,5 mg til 148 mg. Steady-state-konsentrasjoner av lurasidon oppnås innen 7 dager etter oppstart.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre

Det finnes begrenset med data hos friske individer ≥ 65 år. Samlede data viser tilsvarende eksponering som hos individer ≤ 65 år. En økning i eksponering hos eldre kan imidlertid forventes hvis de har nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse A, B og C, med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,7 og 3 ganger.

Nedsatt nyrefunksjon

Serumkonsentrasjonen av lurasidon øker hos friske individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en økt eksponering på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 ganger. Individer med terminal nyresykdom ($CrCl < 15$ ml/minutt) er ikke undersøkt.

Kjønn

Det var ingen klinisk relevante forskjeller mellom kjønn på farmakokinetikken til lurasidon i en farmakokinetisk analyse av pasienter med schizofreni.

Rase

Det var ingen klinisk relevante forskjeller på farmakokinetikken til lurasidon i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter med schizofreni. Det ble observert at asiatiske pasienter hadde 1,5 ganger høyere eksponering for lurasidon enn kaukasiske pasienter.

Røyking

Basert på *in vitro*-studier av humane leverenzymmer er lurasidon ikke substrat for CYP1A2. Røyking skal derfor ikke ha noen effekt på farmakokinetikken til lurasidon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter er evaluert hos 47 barn i alderen 6–12 år, og hos 234 ungdommer i alderen 13–17 år. Lurasidon ble gitt som lurasidonhydroklorid i daglige doser på enten 20, 40, 80, 120 mg (6–17 år) eller 160 mg (10–17 år utelukkende) i opptil 42 dager. Det var ingen klar sammenheng mellom serumeksponering og alder eller kroppsvekt.

Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter i alderen 6–17 år var generelt sett sammenlignbar med det som er sett hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Hovedfunnene i toksisitetstester ved gjentatt dosering av lurasidon var sentralmedierte endokrine endringer som et resultat av økning av serumprolaktin hos rotter, hunder og aper. Høyt serumprolaktinnivå i en langtidsstudie med gjentatt dosering hos hunnrotter var forbundet med effekter på ben, binyrekjertler og reproduktivt vev. I en langsiktig studie av gjentatt dosering hos hunder ble høye nivåer av serumprolaktin forbundet med effekter på reproduktivt vev hos hanner og hunner.

Lurasidon hadde ingen effekt på reproduksjon hos hann- og hunnrotter ved orale doser på henholdsvis 150 og 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, eller på tidlig embryonal utvikling ved en oral dose på 15 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid.

En fertilitetsstudie på hunnrotter resulterte i forlenget østrussyklus og forsinket kopulasjon ved $\geq 1,5$ mg/kg/dag lurasidonhydroklorid, mens kopulasjon, fertilitet, antall gule legemer, implantasjoner og levende fostre ble redusert med 150 mg/dag lurasidonhydroklorid. Disse effektene skyldes hyperprolaktinemi etter lurasidonbehandling, som påvirker østrussyklusen og parringsatferd samt vedlikehold av gult legeme hos hunnrotter, som resulterte i redusert implantasjon og antall levende fostre. Disse prolaktinrelaterte effektene er ikke ansett å være relevant for human reproduksjon.

En enkeltdose på 10 mg/kg lurasidonhydroklorid til drektige rotter resulterte i føtal eksponering. I en doseområdestudie med drektige rotter forårsaket 150 mg/kg/dag lurasidonhydroklorid føtal vekstretardasjon uten tegn på teratogenisitet. Lurasidon var ikke teratogent hos rotter eller kaniner ved en eksponering lik eller under den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (148 mg lurasidon). I den definitive toksisitetsstudien av unge rotter ble det ikke registrert noen økt sensitivitet hos unge dyr overfor lurasidonrelaterte effekter på kroppsvekt, matinntak og kliniske observasjoner, men lignende effekter som hos voksne rotter ble registrert (forsinket vekst og utvikling og hyperprolaktinemi). Hyperaktivitet som ble observert ved ≥ 3 mg/kg/døgn i perioden etter behandling, er også rapportert for andre D2-reseptorantagonister. Noe lavere fødselsvekt og kroppsvekt/kroppsvektøkning i den postnatale perioden ble observert hos avkom fra unge rotter som tidligere ble behandlet med ≥ 30 mg/kg/dag. Ved NOAEL på 3 mg/kg/døgn var eksponering for lurasidon og de fleste metabolitter lavere enn det som ble oppnådd ved den anbefalte kliniske dosen hos ungdom over 13 år.

Lurasidon ble utskilt i melk hos rotter under diegiving.

Lurasidon var ikke gentoksisk i en rekke tester. Tumor i melkekjertler og/eller hypofysen ble observert i karsinogenitetsstudier hos mus og rotter, sannsynligvis på grunn av økt prolaktinnivå i blodet. Disse funnene er vanlige hos gnagere som er behandlet med antipsykotika med dopamin D2-blokkerende aktivitet og anses som gnagerspesifikke.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Lurasidone Accord 18,5 mg filmdrasjerte tabletter

Kjerne

Mannitol (E421)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Hyppromellose (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Tablettdrasjering

Hyppromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)

Lurasidone Accord 37 mg filmdrasjerte tabletter

Kjerne

Mannitol (E421)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Hyppromellose (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Tablettdrasjering

Hyppromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)

Lurasidone Accord 74 mg filmdrasjerte tabletter

Kjerne

Mannitol (E421)
Krysskarmellosenatrium (E468)
Hyppromellose (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Tablettdrasjering

Hyppromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)
Gult jernoksid (E172)
Indigotin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kartonger inneholder 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 henholdsvis OPA/Al/PVC//Al blister og perforerte endoseblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18,5 mg: 22-15235
37 mg: 22-15236
74 mg: 22-15237

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.05.2024

10. OPPDATERINGSDATO

29.05.2024