

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEDASON 80 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Lurasidon hidroklorür (74.5 mg lurasidona eşdeğer) 80 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yeşil renkte oval film kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LEDASON, 13 yaş ve üzerindeki adolesanlarda ve yetişkinlerde şizofreni tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### *Yetişkin popülasyonu:*

LEDASON'un tavsiye edilen başlangıç dozu, günde bir defa 40 mg'dır. Başlangıç doz titrasyonu gerekmemektedir. Etkili doz aralığı, günde bir defa 40 mg - 160 mg'dır. Doz artırımını, hekim kararı ve gözlenen klinik yanıtı göre yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 160 mg'ı geçmemelidir.

##### *Etkileşimler nedeniyle doz ayarlaması:*

20 mg'lık bir başlangıç dozu önerilir ve maksimum lurasidon dozu, orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon halinde günde bir defa 80 mg'ı geçmemelidir. Hafif ve orta şiddette CYP3A4 indükleyicileri ile kombinasyon halinde lurasidon dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri için bölüm 4.3'e bakınız.

##### Uygulama şekli:

LEDASON film kaplı tabletler yemekle birlikte günde bir defa oral olarak alınmalıdır. LEDASON tabletler her gün aynı zamanda alınmalıdır.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, lurasidon doz ayarlanması gerekmez.

Orta (Kreatinin Klerensi (CrCl)  $\geq 30$  ve  $< 50$  ml/dak.), şiddetli (CrCL  $>15$  ve  $< 30$  ml/dak) ve son evre böbrek yetmezliği (CrCl  $< 15$  ml/dak) olan hastalarda önerilen başlangıç dozu 20 mg'dır ve maksimum doz günde bir kez 80 mg'ı geçmemelidir.

Son evre böbrek yetmezliği olgularında ilacın potansiyel faydası riskine göre ağır basmadıkça lurasidon kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliğinin son evresinde kullanılması durumunda klinik izleme tavsiye edilir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda lurasidon doz ayarlanması gerekmez.

Orta (Child Pugh Sınıf B) ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh Sınıf C) olan hastalarda, doz ayarlanması önerilmektedir. Önerilen başlangıç dozu 20 mg'dır. Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, maksimum günlük doz 80 mg'ı geçmemelidir ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde bir kez 40 mg'ı geçmemelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

LEDASON'un tavsiye edilen başlangıç dozu, günde bir defa 40 mg'dır. Başlangıç doz titrasyonu gerekmemektedir. Etkili doz aralığı, günde bir defa 40 mg - 80 mg'dır. Doz artırımını, hekim kararı ve gözlenen klinik yanıtı göre yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 80 mg'ı geçmemelidir. Çocuklarda, lurasidon çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından reçete edilmelidir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Normal böbrek fonksiyonu (CrCl  $\geq 80$  ml/dakika) olan yaşlı hastalar için doz tavsiyeleri normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlerle aynıdır. Ancak, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalmış olabileceği için, doz ayarlamasının hastanın böbrek fonksiyonu durumuna göre yapılması gerekebilir (Bakınız "Böbrek Yetmezliği").

Yaşlı hastaların, yüksek dozlarda lurasidon ile tedavisinde sınırlı veriler bulunmaktadır. Yaşlı hastaların, 160 mg lurasidon hidroklorür ile tedavisinde veri bulunmamaktadır. 65 yaş ve üzerindeki hastaların, yüksek dozlarda lurasidon ile tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye veya bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

- Güçlü CYP3A4 inhibitörler (örneğin; boseprevir, klaritromisin, kobisistat, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakonavir, telaprevir, telitromisin, vorikonazol) ve güçlü CYP3A4 indükleyiciler (örneğin; karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ile birlikte uygulanması kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Antipsikotik tedavisi süresince hastanın klinik durumundaki iyileşme birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Hastalar bu periyot süresince yakından izlenmelidir.

#### **İntihar eğilimi:**

İntihar eğiliminin ortaya çıkması, psikotik bozuklukların doğasında vardır ve antipsikotik tedavi başlangıcından ya da ilaç değişikliğini takiben bazı durumlarda erken olarak bildirilmiştir. Yüksek riskli hastaların yakından gözlenmesi antipsikotik tedaviyle birlikte olmalıdır.

#### Parkinson hastalığı:

Hastalarda Parkinson hastalığı saptanıyorsa, antipsikotik tıbbi ürünler parkinsonizmin altında yatan semptomları şiddetlendirebilir. Bu nedenle, hekimler Parkinson hastalığı olan hastalarda lurasidon reçete ederken yararlarına karşı riskleri değerlendirmelidirler.

#### Ekstrapiramidal semptomları:

Dopamin reseptör antagonisti özelliğine sahip tıbbi ürünler; rijidite, titreme, maske yüzü, kas gevşekliği, salya artışı, vücut pozisyonunda eğilme ve anormal yürüme dahil ekstrapiramidal advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Yetişkin şizofreni hastalarının plasebo kontrollü klinik çalışmalarında, lurasidonla tedavi plasebo ile karşılaştırıldığında, ekstrapiramidal semptomlarında artış meydana gelmiştir.

#### Tardif diskinezi:

Dopamin reseptör antagonisti özelliğine sahip tıbbi ürünler, özellikle dil ve/veya yüzün ritmik istemsiz hareketleri ile karakterize edilen tardif diskinezi indüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Eğer tardif diskinezi belirtileri ve semptomları görülürse, lurasidon dahil tüm antipsikotiklerin kesilmesi düşünülmelidir.

#### Kardiyovasküler hastalıklar/QT uzaması:

Bilinen kardiyovasküler hastalığı veya QT uzamasının aile öyküsü, hipokalemi olan hastalarda ve QT aralığını uzattığı düşünülen diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanımında lurasidon reçete edilirken dikkat edilmelidir.

#### Nöbet:

Nöbet hikayesi olan hastalarda veya nöbet eşiğini düşüren durumlarda lurasidon dikkatli kullanılmalıdır.

#### Nöroleptik malign sendrom:

Yüksek ateş, kaslarda sertlik, otonomik dengesizlik, bilinç değişkenliği ve yüksek serum kreatin fosfokinaz seviyesi ile karakterize edilen Nöroleptik Malign Sendromunun lurasidon ile meydana geldiği bildirilmiştir. Ek belirtiler arasında, miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliğini içerebilir. Bu durumda, lurasidon kesilmelidir.

#### Demanslı yaşlı hastalar:

Lurasidon, demanslı yaşlı hastalarda çalışılmamıştır.

#### Genel Ölüm Oranı:

17 kontrollü klinik çalışmanın meta-analizinde, demansı olan yaşlı hastaların risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin dahil olmak üzere atipik diğer antipsikotiklerle tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında ölüm riskinde bir artış görülmüştür.

#### Serebrovasküler olay:

Risperidon, aripiprazol ve olanzapin dahil olmak üzere bazı atipik antipsikotikler ile demans popülasyonunda yapılan randomize plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda, serebrovasküler advers reaksiyon riskinin yaklaşık üç kat arttığı görülmüştür. Bu artış riskinin mekanizması bilinmemektedir. Risk artışı diğer antipsikotikler veya diğer hasta popülasyonu için göz ardı edilemez. Felç riski olan demanslı yaşlı hastalarda lurasidon dikkatli kullanılmalıdır.

#### Venöz Tromboembolizm:

Venöz Tromboembolizm vakaları antipsikotik tıbbi ilaçlar ile rapor edilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda genellikle venöz tromboembolizm vakaları olduğundan, lurasidon ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında venöz tromboembolizm için tüm olası risk faktörleri tanımlanmalı ve önleyici tedbirler alınmalıdır.

Hiperprolaktinemi:

Lurasidon, dopamin D2 reseptör antagonizmi nedeniyle prolaktin seviyelerini yükseltmektedir. Hastalar, jinekomasti, galaktore, amenore ve erektil disfonksiyon gibi yükselmiş prolaktinin belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar herhangi bir belirti ve semptom görüldüğünde tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Kilo artışı:

Atipik antipsikotik kullanımı ile kilo artışı gözlenmiştir. Klinik izleme önerilmektedir.

Hiperglisemi:

Lurasidon ile yapılan klinik çalışmalarda nadir olarak glukoz ile ilgili advers reaksiyonlar (örneğin; kandaki glukozun artması) bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda ve diabetes mellitus oluşum riski olan hastalarda uygun klinik izleme önerilmektedir.

Ortostatik hipotansiyon/senkop:

$\alpha$ 1-adrenerjik reseptör antagonizmi nedeniyle lurasidon ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Hipotansiyona yatkın olan hastalarda, yaşamsal ortostatik bulguların izlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Greyfurt suyu ile etkileşim:

Lurasidon ile tedavi boyunca greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.

Serotonin sendromu:

Lurasidon ve buprenorfin/opioidler, MAO inhibitörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) veya trisiklik antidepresanlar gibi diğer serotonerjik ajanların birlikte uygulanması, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromuna neden olabilir.

Diğer serotonerjik ajanlarla eşzamanlı tedavi klinik olarak gerekliyse, özellikle tedavinin başlangıcı ve doz artışları sırasında hastanın dikkatle gözlenmesi tavsiye edilir.

Serotonin sendromunun semptomları arasında zihinsel durum değişiklikleri, otonomik dengesizlik, nöromusküler anormallikler ve / veya gastrointestinal semptomlar yer alabilir. Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, semptomların şiddetine bağlı olarak doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Uyku apnesi sendromu:

Lurasidon kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda lurasidon kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Farmakodinamik etkileşimler:

Lurasidonun başlıca santral sinir sistemi etkileri göz önüne alındığında, lurasidonun santral sinir sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerle kombinasyonu ve alkol ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ilaçlar; örneğin, sınıf I A antiaritmikler (örnek: kinidin, disopramid) ve sınıf III antiaritmikler (örneğin, amiodaron, sotalol), antihistaminikler, bazı antipsikotikler ve antimalaryaller (örneğin, meflokin) lurasidon ile birlikte reçete edildiğinde dikkat edilmesi tavsiye edilir.

Lurasidon, buprenorfin/opioidler, MAO inhibitörleri, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) veya trisiklik antidepresanlar gibi diğer serotonerjik ajanlarla birlikte uygulandığında, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromu riski artabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. (bkz. bölüm 4.4).

#### Farmakokinetik etkileşimler:

Lurasidon ve greyfurt suyunun birlikte alınması değerlendirilmemiştir. Greyfurt suyu CYP 3A4'ü inhibe eder ve lurasidonun serum konstrasyonunu artırabilir. Lurasidon ile tedavi süresince greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.

#### Lurasidonu etkileyecek diğer tıbbi ürünler:

Lurasidon ve aktif metaboliti olan ID-14283, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerde farmakodinamik etkiye katkı sağlamaktadır. Lurasidon ve aktif metaboliti olan ID-14283, öncelikle CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

#### CYP3A4 inhibitörleri:

Lurasidon, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin boseprevir, klaritromisin, kobisistat, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nefinavir, posakonazol, ritonavir, sakonavir, telaprevir, telitromisin, vorikonazol ) ile kontrendikedir.

Lurasidon ile güçlü CYP3A4 inhibitörü olan ketokozanolün birlikte uygulanmasıyla lurasidonun maruziyeti 9 kat ve aktif metaboliti ID-14283'ün ise 6 kat artmıştır.

Lurasidon ve posakonazolün birlikte uygulanması (güçlü CYP3A4 inhibitörü) lurasidon maruziyetinde yaklaşık 4-5 kat bir artışla sonuçlanmıştır. Eş zamanlı posakonazol uygulanması kesildikten 2-3 hafta sonrasına kadar lurasidon maruziyeti üzerinde posakonazolün kalıcı bir etkisi gözlenmiştir.

Lurasidon ile birlikte CYP3A4'ü orta derecede inhibe eden tıbbi ürünlerin birlikte alınması (örneğin; diltiazem, eritromisin, flukonazol, verapamil), lurasidon maruziyetini artırabilir. Orta şiddetteki CYP3A4 inhibitörlerinin CYP3A4 substrat maruziyetini 2 - 5 kat artırdığı tahmin edilmektedir.

Lurasidon ile diltiazemin (yavaş salınım formülasyonu) birlikte uygulanması, lurasidona maruziyeti 2.2 kat, ID 14283 maruziyetini 2.4 kat artırmasıyla sonuçlanmıştır. Diltiazemin hemen salınım formülasyonunun kullanımı, lurasidon maruziyetini büyük ölçüde artırmaktadır.

#### CYP3A4 indükleyiciler:

Lurasidon, güçlü CYP3A4 indükleyiciler (örneğin karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ile kontrendikedir.

Lurasidon ile güçlü CYP3A4 indükleyici olan rifampisinin birlikte uygulanması lurasidon maruziyetinin 6 kat azaltılmasıyla sonuçlanmıştır.

Lurasidon ile hafif şiddetli (örneğin armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednizon, rufinamid) veya orta şiddetli (örneğin bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nefsillin) CYP3A4 indükleyicilerin birlikte kullanımı ile hafif veya orta şiddetli CYP3A4 indükleyiciler kesildikten sonra 2 haftaya kadar lurasidon maruziyetinin < 2 kat azaltılması beklenmektedir.

Lurasidonun hafif veya orta CYP3A4 indükleyicilerle birlikte uygulanmasında, lurasidon etkinliğinin dikkatle izlenmesi gerekmektedir ve doz ayarlaması gerekebilir.

Taşıyıcılar:

Lurasidon, *in vitro* olarak bir P-gp ve BCRP substratıdır ve bunun *in vivo* uygunluğu belirsizdir. Lurasidonun P-gp ve BCRP inhibitörleriyle birlikte uygulanması lurasidon maruziyetini artırabilir.

Lurasidonun diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli:

Lurasidonun hassas CYP3A4 substratı olan midazolam ile birlikte uygulanması, midazolam maruziyetinde < 1.5 kat artış ile sonuçlanmıştır. Lurasidon ve dar terapötik indekse sahip olduğu bilinen CYP3A4 substratları (örneğin, astemizol, terfenadin, sisaprid, pimozid, kinidin, bepridil veya ergo alkaloidleri [ergotamin, dihidroergotamin]) birlikte uygulandığında izleme önerilmektedir.

Lurasidon ile digoksinin (P-gp substratı) birlikte uygulanması, digoksine maruziyetini artırmamıştır, sadece az miktarda  $C_{max}$ 'ı artırmıştır (1.3 kat). Bu nedenle, lurasidonun digoksin ile birlikte uygulanabileceği düşünülmektedir. Lurasidon, akış taşıyıcısı P-gp'nin bir *in vitro* inhibitörüdür ve klinik açıdan intestinal P-gp inhibisyonu ile ilişkisi göz ardı edilmemelidir. P-gp substratı dabigatran eteksilat ile eş zamanlı uygulanması, dabigatran plazma konsantrasyonunun artmasına neden olabilir.

Lurasidon, akış taşıyıcısı BCRP'nin bir *in vitro* inhibitörüdür ve klinik açıdan intestinal BCRP inhibisyonu ile ilişkisi göz ardı edilmemelidir. BCRP substratlarının eş zamanlı uygulanması, bu substratların plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir.

Lurasidon ile lityumun birlikte uygulanması, lityumun lurasidon farmakokinetiği üzerine etkisinin klinik olarak önemsiz olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, lurasidonun lityum ile birlikte uygulanmasında, doz ayarlamasına gerek yoktur. Lurasidon lityum konsantrasyonuna etki göstermemektedir.

Norgestimat ve etinil estradiol içeren oral kombine kontraseptifler alan hastalar üzerinde lurasidonun birlikte kullanım etkisini araştıran bir klinik ilaç etkileşim çalışması, lurasidonun kontraseptif veya seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinin farmakokinetiği üzerinde klinik ya da istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahip olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, lurasidon oral kontraseptifler ile birlikte kullanılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

**Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda (300 gebelikten daha az), lurasidon kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkileri açısından yetersizdir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Lurasidon, gebelik dönemi süresince gerekmedikçe kullanılmamalıdır.

Üçüncü trimester boyunca, antipsikotiklere (lurasidon dahil) maruz kalan yeni doğmuş bebekler, extrapiramidal ve/veya eksiklik semptomlar dahil olmak üzere advers reaksiyon riski altındadır.

Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum sıkıntısı veya beslenme bozuklukları rapor edilmiştir. Sonuç olarak, yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir.

### Laktasyon dönemi

Lurasidon, laktasyon döneminde sıçanların sütüne geçmiştir. Lurasidon veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyon döneminde lurasidon kullanımına ilişkin karar ancak tedavinin potansiyel yararı ile çocuğa olabilecek potansiyel risk değerlendirildikten sonra verilmelidir.

### Üreme yeteneği (fertilite)

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, insan üremesi ile ilgili olduğu düşünülmeyen prolaktin artışına bağlı olarak fertilite üzerinde bazı etkiler olduğunu göstermiştir.

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lurasidonun araç ve makine kullanımı üzerinde az etkisi bulunmaktadır. Lurasidonun olumsuz etkilemediği kesin olana kadar, hastalar tehlikeli makine kullanımı hakkında dikkatli olmalıdır.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Lurasidonun güvenliliği, pazarlama sonrasında ve 52 haftaya kadar tedavi edilen şizofreni hastalarında yapılan klinik çalışmalarda 20 - 160 mg'lık dozlarda değerlendirilmiştir. Günlük 120 mg doz ile bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar (ADRs) ( $\geq$ %10) akatizi, bulantı ve uykusuzluktur.

Advers reaksiyonların tablo özeti:

Toplanan verilere bağlı olarak görülen advers ilaç reaksiyonları (ADRs); sistem ve organ sınıfına göre aşağıda listelenmiştir. Klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADRs) sıklık kategorisine göre tabloланmıştır.

Aşağıdaki şartlar ve sıklıklar uygulanır: Çok yaygın ( $\geq$ 1/10); yaygın ( $\geq$ 1/100 ila  $<$ 1/10); yaygın olmayan ( $\geq$ 1/1.000 ila  $<$ 1/100); seyrek ( $\geq$ 1/10.000 ila  $<$ 1/1.000); çok seyrek ( $<$ 1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar ciddiyetteki azalmaya göre sunulmuştur.

**Tablo 1: Yetişkinler için advers ilaç reaksiyonları**

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Nazofarenjit		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Anemi	Eozinofili Lökopeni	Nötropeni ****
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Kilo artışı İştah azalması	Kan şekeri artışı Hiponatremi		

<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Uykusuzluk	Ajitasyon Anksiyete Huzursuzluk	Kabus Katatoni Panik atak	İntihar eğilimi	Uyku bozukluğu****
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Akatizi	Somnolans* Parkinsonizm ** Baş dönmesi Distoni*** Diskinezi	Letarji Dizartri Tardif diskinezi Senkop Konvülsiyon	Nöroleptik malign sendrom (NMS) Serebrovasküler olay	
<b>Göz bozuklukları</b>			Bulanık görme		
<b>Kulak ve labirent hastalıkları</b>			Vertigo		
<b>Kardiyak hastalıkları</b>		Taşikardi	Anjina pektoris Birinci dereceden Atrioventriküler blok Bradikardi		
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Hipertansiyon	Hipotansiyon Ortostatik hipotansiyon Ani ateş basması Kan basıncı artışı		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>				Uyku apnesi sendromu	
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Bulantı	Diyare Kusma Hazımsızlık Tükürük salgısında artış Ağız kuruluğu Üst karın ağrısı Mide rahatsızlığı	Flatulans Disfaji Gastrit		
<b>Hepatobilyer hastalık</b>			Alanin aminotransferaz artışı		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Döküntü Kaşıntı	Aşırı terleme	Anjiyoödem	Stevens-Johnson sendromu
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları</b>		Sırt ağrısı Kas-iskelet sertliği	Eklem sertliği Kas ağrısı Boyun ağrısı	Rabdomiyoliz	



<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>		Serum kreatinin artışı	Dizüri	Böbrek yetmezliği	
<b>Gebelik, lohusalık ve perinatal durumlar</b>					Neonatal ilaç yoksunluk sendromu
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>			Kanda prolaktin artışı Erektile disfonksiyon Amenore Dismenore	Meme ağrısı Galaktore	Göğüs büyümesi****
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları</b>		Yorgunluk	Yürüme bozukluğu	Ani ölüm	
<b>Araştırmalar</b>		Kanda kreatinin fosfokinaz artışı			

\* Somnolansın içerdiği adves reaksiyon terimleri: hipersomni, hipersomnolans, sedasyon ve somnolans

\*\* Parkinsonizmin içerdiği advers reaksiyon terimleri: bradikinezi, kas gerginliği, salya artışı, ekstrapiramidal bozukluk, hipokinezi, kas sertliği, parkinsonizm, psikomotor gerileme ve titreme

\*\*\*Distonin içerdiği advers reaksiyon terimleri: distoni, okulojirik kriz, oromandibüler distoni, dil spazmı, boyun eğriliği ve trismus

\*\*\*\* Kontrollü ve kontrolsüz Faz 2 ve 3 çalışmalarındaki advers ilaç reaksiyonları; Bunlar için oluşum sıklığı çok düşüktür.

**Tablo 2: Adolesanlar için advers ilaç reaksiyonları**

<b>Sistem organ sınıfı</b>	<b>Çok yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın olmayan</b>	<b>Seyrek</b>	<b>bilinmiyor</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>			Nazofarenjit Rinit Üst solunum yolu enfeksiyonu		
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>			Nötropeni		
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			Aşırı duyarlılık		
<b>Endokrin hastalıkları</b>		Hiperprolaktinemi (kanda prolaktin artışı dahil)	Otoimmün tiroidit Hiperandrojenizm Hipotiroidizm		
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		İştah azalması İştah artışı	Hiperinsülinemi		

<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>		Anormal rüyalar Ajitasyon Anksiyete Depresyon Uykusuzluk Psikotik bozukluk Şizofreni Gerginlik	Saldırganlık İlgisizlik Zihin karışıklığı Depresyon Ayrışma Halüsinasyon (işitsel) Halüsinasyon (görsel) Cinayet düşüncesi Dürtüsel davranış İlk uykusuzluk Libido azalması Libido artışı Halsizlik Ruhsal durum değişiklikleri Obsesif düşünceler Panik atak Psikomotor hiperaktivite Huzursuzluk Uyku bozukluğu İntihar düşüncesi Terminal uykusuzluk Anormal düşünme		
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Akatizi Baş ağrısı Somnolans*	Dikkat dağınıklığı Baş dönmesi Diskinezi Distoni*** Parkinsonizm **	Postural baş dönmesi Disguzi Hiperkinezi Hafıza bozukluğu Migren Parestezi Psikomotor hiperaktivite Huzursuz bacak sendromu Tardif diskinezi Gerilim tipi baş ağrısı		
<b>Göz bozuklukları</b>			Akomodasyon bozukluğu Bulanık görme		

<b>Kulak ve labirent hastalıkları</b>			Hiperakuzis		
<b>Kardiyak hastalıkları</b>		Taşikardi	Palpitasyonlar Supraventriküler ekstrasistoller		
<b>Vasküler hastalıklar</b>			Ortostatik hipotansiyon Hipertansiyon		
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>			Orofarenjeal ağrı Dispne	Uyku apnesi sendromu	
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	Bulantı	Konstipasyon Ağız kuruluğu Tükürük salgısında artış Kusma	Karında rahatsızlık Üst karın ağrısı Aptyalizm Diyare Dispepsi Dudak kuruluğu Diş ağrısı		
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Hiperhidrozis	Alopesi Anormal saç büyümesi Döküntü Ürtiker		
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları</b>		Kas sertliği	Artralji Kas gerginliği Kas-iskelet sisteminde sertlik Miyalji Ekstremitede ağrı Çene ağrısı		
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>			Bilirubinüri Dizüri Miktürisyon bozukluğu Poliüri Proteinüri Böbrek bozukluğu		

<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>		Eretil disfonksiyon	Amenore Meme ağrısı Ejakülasyon bozukluğu Galaktore Jinekomasti Düzensiz menstrüasyon Oligomenore Cinsel işlev bozukluğu		
<b>Doğuştan, ailesel ve genetik hastalıklar</b>			Tourette hastalığı		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları</b>		Asteni Yorgunluk Sinirlilik	Titreme Yürüme bozukluğu Halsizlik Kardiyak olmayan göğüs ağrısı Pireksi		
<b>Araştırmalar</b>		Kanda kreatin fosfokinaz artışı C-reaktif protein artışı Kilo kaybı Kilo artışı	Alanin aminotransferaz artışı Anti-tiroid antikoru pozitif Aspartat aminotransferaz artışı Kanda alkalın fosfat azalması Kanda alkalın fosfokinaz artışı Kanda kolesterol artışı Kanda glukoz artışı Kanda insülin artışı Kanda testosteron azalması Kanda tiroid uyarıcı hormon artışı Kanda trigliseridlerin artışı		

			Elektrokardiyogram PR kısalması Hemoglobin azalması Yüksek yoğunluklu lipoprotein azalması Düşük yoğunluklu lipoprotein azalması		
<b>Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplasyonlar</b>			Kasıtlı doz aşımı		

\* Somnolans, adolesanlarda gözlenen şu advers reaksiyonları içerir: Hipersomni, sedasyon ve somnolans.

\*\* Parkinsonizm, adolesanlarda gözlenen şu advers reaksiyonları içerir: Ekstrapiramidal bozukluk, hipokinezi, parkinsonizm ve titreme.

\*\*\* Distoni, adolesanlarda gözlenen şu advers reaksiyonları içerir: Distoni, okülojirik kriz ve tortikollis.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

Lurasidon tedavisi ile ilişkili olarak, Stevens-Johnson sendromunun bazı raporları da dahil olmak üzere, klinik olarak ciddi deri vakalarının ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarının pazarlama sonrası raporları bildirilmiştir.

*Sınıfı ilgilendiren olaylar*

*Ekstrapiramidal semptomlar (EPS):* Yetişkinlerdeki kısa süreli plasebo kontrollü çalışmalarda, akatizi ve huzursuzluk hariç EPS ile ilgili bildirilen olayların sıklığı lurasidon ile tedavi edilen deneklerde %13.5 iken, plasebo ile tedavi edilen deneklerde %5.8 olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen denekler için akatizi sıklığı, %12.9 iken plasebo ile tedavi edilen denekler için % 3.0 olmuştur. Adolesana yönelik kısa süreli plasebo kontrollü çalışmada, akatizi hariç EPS ile ilgili bildirilen olayların sıklığı lurasidon ile tedavi edilen deneklerde %5.1 iken, plasebo ile tedavi edilen deneklerde %1.8 olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen denekler için akatizi sıklığı, %8.9 iken plasebo ile tedavi edilen denekler için % 1.8 olmuştur.

*Distoni:* Distoni semptomları, kas gruplarının uzamış anormal kasılmaları, tedavinin ilk birkaç gününde duyarlı bireylerde ortaya çıkabilir. Distonik semptomlar şunları içerir: Boyun kaslarının spazmı, bazen boğazın sıkılığında ilerleme, yutma zorluğu, nefes almada zorluk ve/veya dilin çıkıntısı. Bu semptomlar düşük dozlarda oluşabilirken, daha sık ve daha fazla şiddette, daha yüksek potens ve daha yüksek dozlarda birinci jenerasyon antipsikotik tıbbi ürünler ile ortaya çıkar. Erkeklerde ve genç yaş gruplarında yüksek akut distoni riski gözlenir.

*Venöz tromboembolizm:* Antipsikotik ilaçlar ile pulmoner embolizm ve derin ven trombozu vakaları dahil olmak üzere venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiş olup, sıklığı bilinmemektedir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Lurasidona karşı spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Bu nedenle, uygun destekleyici önlemler alınmalı ve hasta iyileşene kadar yakından tıbbi gözetim ve izlemeye devam edilmez. Olası aritmiler için, sürekli elektrokardiyografik izlemeyi içeren kardiyovasküler izlemeye hemen başlanmalıdır. Lurasidonun akut doz aşımı olan hastalarda, disopramid, prokainamid ve kinin uygulandığı zaman, antiaritmik tedavisi uygulanırsa, QT aralığını uzatan etkiler görülür. Benzer şekilde bretilyumun alfa-bloke edici özellikleri lurasidonunkine ilave olabilir ve bu durum da sorunlu hipotansiyona neden olur.

Hipotansiyon ve dolaşım kollapsı uygun önlemler ile tedavi edilmelidir. Lurasidon kaynaklı alfa blokajı ortamında, beta uyarısı hipotansiyonu kötüleştirebildiğinden, adrenalın ve dopamin veya diğer beta agonist aktiviteli sempatomimetikler kullanılmamalıdır. Ciddi ekstrapiramidal semptomlar olması halinde, antikolinergik tıbbi ilaçlar uygulanmalıdır.

Gastrik lavaj (intubasyon sonrası eğer hasta baygın ise) ve bir laksatif ile birlikte aktif karbon uygulaması düşünülmelidir.

Doz aşımını takiben bilinç kapanması, felç veya baş ve boyun distonik reaksiyon olasılığı kusma ile birlikte aspirasyon riski yaratabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, antipsikotikler

ATC Kodu: N05AE05

#### Etki mekanizması:

Lurasidon, dopamin ve monoamin etkilerini bloke eden selektif bir ajandır. Lurasidon, dopaminerjik D2, serotonerjik 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlerine sırasıyla 0.994, 0.47 ve 0.495 nM yüksek bağlanma afinitesi ile kuvvetlice bağlanır. Lurasidon, ayrıca  $\alpha$ <sub>2c</sub>-adrenerjik reseptörler ve  $\alpha$ <sub>2a</sub>-adrenerjik reseptörlerini sırasıyla 10.8 ve 40.7 nM bağlanma afinitesi ile bloke eder. Lurasidon 5HT-1A reseptöründe 6.38 nM bağlanma afinitesiyle kısmi agonizm de gösterir. Lurasidon, histaminerjik veya muskarinik reseptörlere bağlanmaz.

Lurasidonun minör aktif metaboliti olan ID-14283'ün etki mekanizması lurasidon ile aynıdır. Sağlıklı deneklere uygulanan 9-74 mg (10-80 mg lurasidon hidroklorür) lurasidon doz aralığında, 11C-raklopid, D2/D3 reseptör ligandının bağlanması, pozitron emisyon tomografisi ile tespit edilen kaudat, putamen ve ventral striyatumunda doza bağlı azalma görülmüştür.

#### Farmakodinamik Etkiler:

Klinik etkinlik çalışmalarında, lurasidon 37-148 mg lurasidon (40-160 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer) dozlarında uygulanmıştır.

**Klinik etkililik:**

Lurasidonun şizofreni tedavisindeki etkililiği, şizofreni için Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) kriterini karşılayan deneklerde beş çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör, 6 haftalık çalışmalarda gösterilmiştir. Lurasidonun dozları, beş deneysel çalışma boyunca, 37-148 mg lurasidon (40-160 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer) aralığında günde bir kez değiştirilmiştir. Kısa süreli çalışmalarda, birincil etkinlik sonlanım noktası ortalaması, başlangıçtan 6 haftaya değişim ortalaması Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası toplam skorunda valide edilen beş faktörden oluşan çoklu madde envanteri değerlendirmesi, pozitif semptomlar, negatif semptomlar, dağınık düşünceler, kontrolsüz kin/heyecan ve kaygı/depresyon olarak tanımlanmıştır. Lurasidon, plasebo ile karşılaştırıldığında Faz 3 çalışmaları boyunca üstün etkinlik göstermiştir. (bakınız Tablo 2) Lurasidonun plasebodan belirgin ayrılması en erken 4 gündür. Ayrıca, lurasidon önceden tanımlanmış ikincil sonlanım noktası Klinik Global İzlenim-Şiddet Skalasında plasebodan üstündür. Etkinlik, tedavi cevabının ikincil analizinde doğrulanmıştır.

**Tablo 3: Şizofreni Yetişkin Çalışmaları: Şizofreni için Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) Toplam Skor - D1050229, D1050231 ve D1050233 çalışmaları için başlangıçtan 6 Haftaya kadar değişiklik: Tedavi Amaçlı Analiz Seti**

Çalışma İstatistiği	Plasebo	Lurasidon dozu (b)				Aktif kontrol (a)
		37 mg (40 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)	74 mg (80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)	111 mg (120 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)	148 mg (160 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)	
Çalışma D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Temel ortalama (SD)	96.8 (11.1)	96.5 (11.6)	96.0 (10.8)	96.0 (9.7)	--	--
LS Ortalama değişiklik (SE)	-17.0 (1.8)	-19.2 (1.7)	-23.4 (1.8)	-20.5 (1.8)	--	--
Plaseboya karşı tedavi farklılığı						
Tahmin (SE)	--	-2.1 (2.5)	-6.4 (2.5)	-3.5 (2.5)	--	--
p-değeri	--	0.591	0.034	0.391	--	--
Çalışma D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Temel ortalama (SD)	95.8 (10.8)	96.6 (10.7)	--	97.9 (11.3)	--	96.3 (12.2)
LS Ortalama değişiklik (SE)	-16.0 (2.1)	-25.7 (2.0)	--	-23.6 (2.1)	--	-28.7 (1.9)
Plaseboya karşı tedavi farklılığı						
Tahmin (SE)	--	-9.7 (2.9)	--	-7.5 (3.0)	--	-12.6 (2.8)
p-değeri	--	0.002	--	0.022	--	<0.001
Çalışma D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Temel ortalama (SD)	96.6 (10.2)	--	97.7 (9.7)	--	97.9 (11.8)	97.7 (10.2)
LS Ortalama değişiklik (SE)	-10.3 (1.8)	--	-22.2 (1.8)	--	-26.5 (1.8)	-27.8 (1.8)
Plaseboya karşı tedavi farklılığı						
Tahmin (SE)	--	--	-11.9 (2.6)	--	-16.2 (2.5)	-17.5 (2.6)
p-değeri	--	--	<0.001	--	<0.001	<0.001

(a) Çalışma D1050231’de olanzapin 15 mg, Çalışma D1050233’de ketiapin uzatılmış salım (XR) 600 mg. N model tahmini başına denek sayısıdır

(b) Lurasidon için plaseboya karşı p değerleri çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmıştır. Olanzapin ve ketiapin XR için plaseboya karşı P değerleri ayarlanmamıştır.

Kısa süreli çalışmalarda tutarlı olmayan doz-cevap korelasyonu gözlenmiştir.

Lurasidonun uzun süreli etkinliği (günde bir kez 37 -148 mg lurasidon (40-160 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)), uzatılmış salımlı ketiapin (XR) (günde bir kez 200 ila 800 mg) ile 12 aylık bir non-inferiorite çalışmasında gösterilmiştir. Şizofreni nüks ettiği zaman, lurasidon, ketiapin XR'a eş etkinlikte olmuştur. Lurasidon, vücut ağırlığında ve vücut kütle indeksinde (Ortalama (SD) sırasıyla 0.73 (3.36) kg ve 0.28 (1.17) kg/m<sup>2</sup> ) ketiapin XR (sırasıyla, 1.23 (4.56) kg ve 0.45 (1.63) kg/m<sup>2</sup>) ile karşılaştırıldığında başlangıçtan 12 aya kadar küçük bir artış olmuştur. Genel olarak lurasidonun, kilo ve total kolesterol, trigliseridler ve glukoz seviyelerini içeren diğer metabolik parameterler üzerindeki etkisi göz ardı edilmiştir.

Uzun süreli güvenilirlik çalışmasında, klinik olarak stabil hastalar, 37-111 mg lurasidon (40-120 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer) veya 2-6 mg risperidon kullanarak tedavi edilmiştir. 12 aylık sürede yapılan çalışmada, nüks oranları lurasidon için %20 ve risperidon için %16'dır. Bu fark yakındır ancak, istatistiksel bir anlama ulaşmamıştır.

Etkilerin devamlılığını değerlendirmek için tasarlanmış uzun süreli bir çalışmada, şizofreni semptom kontrolünün sürdürülmesi ve nüks etmesinin geciktirilmesinde lurasidon plasebodan daha etkili olmuştur. Akut bir epizod için tedavi edildikten ve minimum 12 hafta boyunca lurasidon ile stabilize edildikten sonra hastalar, şizofreni semptomlarında bir nüks yaşayana kadar lurasidon veya plaseboya devam etmek üzere çift kör olarak randomize edilmiştir. Nüks olmadan geri çekilen hastaların geri çekilme anında görüldüğü nüks süresinin primer analizinde, lurasidon alan hastalar plasebo alan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha uzun bir nüks süresi göstermiştir (p=0.039). Kaplan-Meier'in değerlendirmesine göre, 28 haftada nüks etme olasılığı lurasidon için %42.2, plasebo için %51.2'dir. 28 haftada tüm vakaların kesilmesi olasılığı, lurasidon için %58.2 ve plasebo için %69.9'dur (p=0.072).

#### Pediyatrik popülasyon:

##### Şizofreni:

Lurasidonun etkililiği, şizofreni için DSM-IV-TR kriterini karşılayan adolesanların (13-17 yaş) 6 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmasında saptanmıştır (N = 326). Hastalar, lurasidonun iki sabit dozundan (37 veya 74 mg (40 veya 80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)/gün) birine veya plaseboya randomize edilmiştir.

Psikiyatrik belirti ve semptomları değerlendirmek için kullanılan primer değerlendirme aracı PANSS olmuştur. Anahtar sekonder araç CGI-S olarak bildirilmiştir.

Her iki doz grubu için, lurasidon 6. haftada PANSS ve CGI-S skorlarının azalmasında plasebodan üstün olmuştur. Ortalama olarak, 74 mg (80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)/gün'lük doz, 37 mg (40 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)/gün'lük doza kıyasla ek fayda sağlamamıştır.



Primer etkililik sonuçları Tablo 4’te verilmiştir.

**Tablo 4: Primer etkililik sonuçları (PANSS Toplam Skor) - Başlangıçtan 6 Haftaya kadar değişiklik - Adolesan şizofreni çalışması D1050301 için MMRM: Tedavi Amaçlı Analiz Seti**

Çalışma İstatistiği	Plasebo	Lurasidon dozu (a)	
		37 mg (40 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)	74 mg (80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)
Çalışma D1050301	N=112	N=108	N=106
Temel ortalama (SD)	92.8 (11.08)	94.5 (10.97)	94.0 (11.12)
LS ortalama değişiklik (SE)	-10.5 (1.59)	-18.6 (1.59)	-18.3 (1.60)
Plaseboya karşı tedavi farklılığı			
Tahmin (SE)	--	-8.0 (2.21)	-7.7 (2.22)
p-değeri	--	0.0006	0.0008

N model tahmini başına denek sayısıdır.

(a) Plaseboya karşı lurasidon için p-değerleri çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmıştır.

6. haftada CGI-S skorlarındaki düzelmeler, lurasidon 74 mg (80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)/gün ( $-0.42 \pm 0.130$ , ayarlanmış  $p = 0.0015$ ) ve lurasidon 37 mg (40 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)/gün ( $-0.47 \pm 0.130$ , ayarlanmış  $p = 0.0008$ ) tedavi gruplarının her ikisi için plasebodan önemli derecede farklı olmuştur.

104 haftalık bir uzatma çalışması (Çalışma D1050302), çeşitli endikasyonların önceki üç çalışmasında 6 haftalık tedavi periyodunu tamamlayan pediatrik deneklerde esnek şekilde dozlanan lurasidonun [18.5, 37, 55.5 veya 74 mg (20, 40, 60 veya 80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer)/gün] uzun süreli güvenliliğini, tolerabilitesini ve etkililiğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Sadece Çalışma D1050301’de kayıtlı olan 271 şizofreni hastası için sonuçlar incelendiğinde, bunlardan 186 denek (% 68.6) 52 haftayı tamamlamıştır ve 156 (% 57.6) denek, lurasidon 18.5 - 74 mg (20 - 80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer) / gün ile 104 haftalık esnek dozlamayı tamamlamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Lurasidon, yaklaşık 1-3 saatte doruk serum konsantrasyonlarına ulaşır. Bir gıda etki çalışmasında, lurasidon gıdayla birlikte alındığı zaman açlık koşulları altında gözlenen düzeyler ile karşılaştığında ortalama  $C_{max}$  yaklaşık 2-3 kat ve EAA yaklaşık 1.5-2 kat artmıştır.

#### Dağılım:

37 mg lurasidon (40 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer) alımını takiben, ortalama yaklaşık dağılım hacmi 6000 L olmuştur. Lurasidon, serum proteinlerine yüksek derecede (~% 99) bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Lurasidon, CYP3A4 yoluyla metabolize olur. Majör biyotransformasyon yolları, oksidatif N-dealkilasyon, norbornan halkasının hidrosilasyonu ve S-oksidasyonu’dur.

Lurasidon, iki aktif metabolite (ID-14283 ve ID-14326) ve iki non-aktif metabolite (ID-20219 ve ID-20220) metabolize edilir. Lurasidon ve metabolitleri ID-14283, ID-14326, ID-20219 ve ID-20220 yaklaşık olarak sırasıyla %11.4, %4.1, %0.4, %24 ve %11 serum radyoaktifliğine karşılık gelmektedir.

CYP3A4, aktif metabolit olan ID-14283'ün metabolizmasından sorumlu önemli bir enzimdir. Lurasidon ve aktif metaboliti ID-14283, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerde farmakodinamik etkiye katkıda bulunmaktadır.

*İn vitro* çalışmalara dayanarak, lurasidon CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP2E1 enzimlerinin substratı değildir.

*in vitro* olarak, lurasidon, sitokrom P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4 enzimlerinin doğrudan veya zayıf (doğrudan veya zamana bağlı) ( $IC_{50} > 5,9 \mu M$ ) inhibisyonunu göstermemiştir. Bu verilere dayanarak, lurasidonun CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP2E1'in substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir. Dar bir terapötik aralığa sahip CYP3A4 substratları olan tıbbi ürünlerin uygulanması için bkz. bölüm 4.5.

Lurasidon, akış taşıyıcıları olan P-gp ve BCRP'nin *in vitro* substratıdır. Lurasidon, OATP1B1 veya OATP1B3 ile aktif alım taşınmasına bağlı değildir.

Lurasidon, P-gp, BCRP ve OCT1'in *in-vitro* inhibitörüdür. Lurasidonun *in vitro* verilere göre OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K veya BSEP taşıyıcıları üzerinde klinik açıdan anlamlı inhibitör potansiyelinin olması beklenmemektedir.

#### Eliminasyon:

Lurasidonun uygulanmasını takiben, eliminasyon yarı ömrü 20-40 saattir. Radyoşaretli dozun oral uygulanmasını takiben, dozun yaklaşık %67'si feçes ve %19'u idrar ile geri kazanılmıştır. İdrar, çoğunlukla, ana bileşiğin minimal renal atılımı ile birkaç metabolitten oluşmuştur.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Lurasidonun farmakokinetiği, 18.5 mg - 148 mg'lık (20 mg - 160 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer) toplam günlük doz aralığı içerisinde dozla orantısaldır. Lurasidonun kararlı durum konsantrasyonuna lurasidona başladıktan 7 gün içerisinde ulaşılır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Yaşlı hastalar:

65 yaş ve üzerindeki sağlıklı deneklerde sınırlı veriler toplanmıştır. Toplanan verilerden, 65 yaşından küçük deneklerle karşılaştırıldığında benzer maruziyet elde edilmiştir. Ancak, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda maruziyetin artması beklenebilir.

##### Karaciğer yetmezliği:

Lurasidonun serum konsantrasyonları, sırasıyla 1.5, 1.7 ve 3 kat maruziyet artışı olan Child-Pugh Sınıf A, B ve C karaciğer bozukluğu olan sağlıklı deneklerde artmıştır.

#### Böbrek yetmezliği:

Lurasidonun serum konsantrasyonları, sırasıyla 1.5, 1.9 ve 2 kat maruziyet artışı olan hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan sağlıklı deneklerde artmıştır. Son evre böbrek yetmezliği (CrCl <15 ml/dak) olan hastalar araştırılmamıştır.

#### Cinsiyet:

Şizofenili hastalardaki bir popülasyon farmakokinetik analizde, lurasidonun farmakokinetiğinde cinsiyetler arasında klinik açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

#### İrk:

Şizofenili hastalardaki bir popülasyon farmakokinetik analizde, lurasidonun farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Asyalı hastalarda Kafkas hastalarına kıyasla lurasidona maruziyetin 1.5 kat artığı bildirilmiştir.

#### Sigara içmek:

İnsan karaciğer enzimlerini kullanan *in vitro* çalışmalara dayanarak, lurasidon CYP1A2 için bir substrat değildir; bu nedenle sigara içmenin lurasidonun farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamalıdır.

#### Pediyatrik popülasyon:

Lurasidonun pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği, 6-12 yaş arasındaki 47 çocukta ve 13-17 yaş arasındaki 234 adolesanda araştırılmıştır. Lurasidon, 42 güne kadar 20, 40, 80, 120 mg'lık (6-17 yaş) veya 160 mg'lık (10-17 yaş) günlük dozlarda lurasidon hidroklorür olarak uygulanmıştır. Elde edilen plazma maruziyetinde ve yaş veya vücut ağırlığı arasında tam korelasyon bulunmamıştır. 6-17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda, lurasidonun farmakokinetiği yetişkinlerle karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Farmakoloji güvenliliği, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak, klinik olmayan verilerle insanlar için tehlike meydana gelmemektedir. Lurasidonun tekrarlanan doz toksisitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda sıçan, köpek ve maymunlarda merkez aracılı endokrin değişimlerinin neden olduğu serum prolaktin yükselmeleri önemli bulgulardır. Dişi sıçanlarda uzun dönem tekrarlı doz çalışmalarında, yüksek serum prolaktin seviyeleri kemikler, böbrek üstü bezleri ve üreme dokuları üzerindeki etkileri ile ilişkili bulunmuştur. Köpeklerde, uzun dönem tekrarlı doz çalışmasında, yüksek serum prolaktin seviyeleri dişi ve erkek üreme dokuları üzerindeki etkileri ile ilişkili olmuştur.

Erkek sıçanlarda 150 mg/kg/gün, dişi sıçanlarda 0.1 mg/kg/gün oral dozlarda lurasidon hidroklorür üremelerine etki etmemektedir. 15 mg/kg/gün oral dozda lurasidon hidroklorürün, erken embriyonik gelişim üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Dişi sıçanlarda yapılan bir fertilité çalışması, uzamış östrus siklusu ile  $\geq 1.5$  mg/kg/gün lurasidon hidroklorür dozunda gecikmeli çiftleşmeyle sonuçlanırken, çiftleşme ve fertilité endeksleri ile corpora lutea, implantasyonlar ve canlı fetusların sayıları 150 mg/kg/gün lurasidon hidroklorür dozunda azalmıştır. Lurasidon tedavisini takiben kandaki prolaktin yükselmesine bağlı olarak, östrus siklusu ve çiftleşme davranışının yanı sıra dişi sıçanlarda korpus luteumun devamlılığını etkileyerek implantasyon ve canlı fetüs sayısında azalma ile sonuçlanmıştır. Prolaktin ile ilgili etkilerin insan üremesiyle ilgili olduğu düşünülemez.

Gebe sıçanlarda, tek doz 10 mg/kg lurasidon hidroklorür, fetal maruz kalma ile sonuçlanmıştır. Gebe sıçanlardaki doz aralığını tespit etme çalışmasında, 150 mg/kg/gün lurasidon hidroklorür teratojenite belirtisi olmadan, fetal büyümenin gecikmesine neden olmuştur. Lurasidon, insanda önerilen maksimum dozun (160 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer 148 mg lurasidon) altında veya aynı mazuriyette sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır.

Genç sıçan toksisite çalışmasında, genç hayvanların vücut ağırlığı, gıda tüketimi ve klinik gözlemler üzerinde lurasidon ile ilgili etkilere karşı artan bir duyarlılık görülmemiştir, ancak yetişkin sıçanda olduğu gibi benzer etkiler kaydedilmiştir (büyüme ve gelişmede gecikmeler ve hiperprolaktinemi). Tedavi sonrası dönemde  $\geq 3$  mg/kg/gün'de belirgin olan hiperaktivite diğer D2 reseptör antagonistleri için de rapor edilmiştir. Daha önce  $\geq 30$  mg/kg/gün ile tedavi edilen genç sıçanların yavrularında, doğum sonrası dönemde biraz daha düşük doğum ağırlıkları ve vücut ağırlıkları/vücut ağırlığı artışları kaydedilmiştir. 3 mg/kg/gün'lük NOAEL'de, lurasidon ve çoğu metabolitin maruziyetleri, 13 yaş ve üzerindeki adolesanlarda önerilen klinik dozda elde edilenden daha düşük olmuştur.

Lurasidon, laktasyon boyunca sıçanların sütünden atılır.

Lurasidon, bakteri testlerinde genotoksik değildir. Fare ve sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmalarında, meme ve hipofiz bezi tümörleri büyük olasılıkla kan prolaktin seviyelerinin artmasına bağlı olarak görülmüştür. Bu bulgular, dopamin D2 blokaj aktivitesi ile antipsikotik tıbbi ürünler ile tedavi edilmiş kemirgenlerde yaygındır ve bunların kemirgenlere özel olduğu düşünülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Prejelatinize nişasta

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz

Polivinilprolidon

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metilselüloz

Titanyum dioksit (E 171)

Talk

Makrogol

Sarı demir oksit (E172)

FD&C Blue No: 2 /İndigo karmin alüminyum lake (E132)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

30 film kaplı tablet içeren Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.  
Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14  
34460 Sarıyer/İstanbul

Tel No : 0 212 362 18 00

Faks No : 0 212 362 17 38

**8. RUHSAT NUMARASI**

2022/718

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 08.12.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**