

 12. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lurasidone "Orifarm", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33298

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lurasidone "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Lurasidone "Orifarm" 18,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder lurasidonhydrochlorid svarende til 18,62 mg lurasidon.

Lurasidone "Orifarm" 37 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder lurasidonhydrochlorid svarende til 37,24 mg lurasidon.

Lurasidone "Orifarm" 74 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder lurasidonhydrochlorid svarende til 74,49 mg lurasidon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 18,5 mg filmoverstrukket tablet indeholder 30,00 mg mannitol.

Hver 37 mg filmoverstrukket tablet indeholder 60,00 mg mannitol.

Hver 74 mg filmoverstrukket tablet indeholder 120,00 mg mannitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lurasidone "Orifarm" 18,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, filmovertrukne tabletter, præget med "LL" på den ene side, blank på den anden side, 6 mm i diameter.

Lurasidone "Orifarm" 37 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, filmovertrukne tabletter, præget med "LI" på den ene side, blank på den anden side, 8 mm i diameter.

Lurasidone "Orifarm" 74 mg filmovertrukne tabletter

Lysegrønne til grønne, ovale, filmovertrukne tabletter, præget med "LH" på den ene side, blank på den anden side med målene 12 × 7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lurasidone "Orifarm" er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 13 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksen population*

Den anbefalede startdosis er 37 mg lurasidon én gang dagligt. Initial dosistitrering er ikke nødvendig. Det er virkningsfuldt i en dosis på 37 til 148 mg taget én gang dagligt. Dosisforøgelse skal foretages på grundlag af lægelig vurdering og det observerede kliniske respons. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 148 mg.

Patienter med højere doser end 111 mg én gang dagligt, som afbryder deres behandling i mere end 3 dage, kan genoptage behandling med 111 mg én gang dagligt og optitreres til deres optimale dosis. Ved alle andre doser kan patienter genstartes på deres tidligere dosis, uden behov for optitrering.

*Pædiatrisk population*

Den anbefalede startdosis er 37 mg lurasidon én gang dagligt. Initial dosistitrering er ikke nødvendig. Det er virkningsfuldt i et dosisinterval på 37 til 74 mg én gang dagligt. Dosisforøgelse skal foretages på grundlag af lægelig vurdering og det observerede kliniske respons. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 74 mg. Hos børn skal lurasidon ordineres af en ekspert i pædiatrisk psykiatri.

*Dosisjustering som følge af interaktioner*

Der anbefales en startdosis på 18,5 mg, og den maksimale dosis lurasidon bør ikke overstige 74 mg en gang dagligt i kombination med moderate CYP3A4-hæmmere. Dosisjustering af lurasidon kan være nødvendig i kombination med lette eller moderate CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5). For kraftige CYP3A4-hæmmere og -induktorer se pkt. 4.3.

*Skift mellem antipsykotiske lægemidler*

På grund af de forskellige antipsykotiske lægemidlers varierende farmakodynamiske og farmakokinetiske profiler skal medicinsk relevante skift til andre antipsykotiske lægemidler ske under lægelig overvågning.

*Ældre*

Den anbefalede dosis til ældre med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 80 ml/min) er den samme som for voksne med normal nyrefunktion. Eftersom ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, kan der dog være behov for dosisjustering, alt efter nyrefunktionsstatus (se afsnittet "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Der er begrænset data tilgængelig for behandling af ældre mennesker med højere doser af lurasidon. Der foreligger ingen data for behandling af ældre mennesker med en daglig dosis af lurasidon på 148 mg. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter ≥ 65 år med højere doser af lurasidon.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering af lurasidon til patienter med let nedsat nyrefunktion. Hos patienter med moderat (kreatinin-clearance (CrCl) på ≥ 30 og < 50 ml/min), alvorligt nedsat nyrefunktion (CrCl >15 og < 30 ml/min) og patienter med End Stage Renal Disease (ESRD) (CrCl < 15 ml/min) er den anbefalede startdosis 18,5 mg, og den maksimale dosis må ikke overstige 74 mg givet én gang dagligt. Lurasidon må ikke anvendes til patienter med ESRD, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici. Klinisk monitorering tilrådes ved behandling af patienter med ESRD.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering af lurasidon til patienter med let nedsat leverfunktion.

Dosisjustering anbefales til patienter med moderat (Child-Pugh, klasse B) og patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh, klasse C). Den anbefalede startdosis er 18,5 mg. Den maksimale dosis til patienter med moderat nedsat leverfunktion må ikke overstige 74 mg én gang dagligt, og 37 mg én gang dagligt for patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Administration

Lurasidone "Orifarm" filmovertrukne tabletter er til oral brug, og skal tages én gang dagligt sammen med et måltid. Hvis de indtages uden et måltid, forventes det, at lurasidon-eksponeringen vil være betydeligt lavere sammenlignet med, når de indtages sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

Lurasidone "Orifarm"-tabletterne skal synkes hele for at dække over den bitre smag. Lurasidone "Orifarm"-tabletterne skal tages på samme tid hver dag for at forbedre kompliance.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig administration af kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol) og kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)) (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Under antipsykotisk behandling kan det vare et par dage eller nogle uger, før patientens kliniske tilstand forbedres. Patienterne skal overvåges tæt i denne periode.

Selvmordsadfærd

Selvmordsadfærd er forbundet med psykotiske tilstande og har i nogle tilfælde været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling. Højrisikopatienter bør overvåges tæt i denne periode.

Parkinsons sygdom

Hvis antipsykotiske lægemidler ordineres til patienter med Parkinsons sygdom, kan de underliggende parkinsonistiske-symptomer forværres. Lægerne skal derfor opveje risici i forhold til fordelene, når de ordinerer lurasidon til patienter med Parkinsons sygdom.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Lægemidler med dopaminreceptor-antagonistiske egenskaber er blevet forbundet med ekstrapyramidale bivirkninger, herunder stivhed, rystelser, maskeagtigt ansigt, dystonier, savlen, hængende kropsholdning og abnorm gangart. I placebokontrollerede kliniske forsøg med voksne patienter med skizofreni var der en øget forekomst af EPS efter behandling med lurasidon sammenlignet med placebo.

Tardiv dyskinesi

Lægemidler med dopaminreceptor-antagonistiske egenskaber er blevet forbundet med fremkaldelse af tardiv dyskinesi, der er karakteriseret ved ufrivillige rytmiske bevægelser, overvejende i tungen og/eller ansigtet. Hvis der opstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, skal det overvejes at seponere alle antipsykotika, herunder lurasidon.

Kardiovaskulære lidelser/QT-forlængelse

Som ved andre antipsykotiske lægemidler bør der udvises forsigtighed, når lurasidon ordineres til patienter med kendt hjertekarsygdom eller familiær disposition til forlængelse af QT-intervallet, hyperkalæmi og ved samtidig brug af andre lægemidler, som menes at forlænge QT-intervallet.

Krampeanfald

Lurasidon bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald eller andre tilstande, som potentielt sænker krampetærsklen.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

For lurasidon er der rapporteret om forekomst af malignt neuroleptikasyndrom, som er karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjet serumkreatinfosfokinase. Yderligere kliniske tegn er bl.a. myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis de nævnte symptomer opstår, skal lurasidon seponeres.

Ældre patienter med demens

Lurasidon er ikke undersøgt til ældre patienter med demens.

Samlet dødelighed

I en meta-analyse af 17 kontrollerede, kliniske forsøg havde ældre patienter med demens, som blev behandlet med andre atypiske antipsykotiske lægemidler, herunder risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin, øget mortalitetsrisiko i forhold til placebo.

Cerebrovaskulær hændelse

Der er set en tilnærmelsesvis 3-foldig forøgelse af risikoen for cerebrovaskulære bivirkninger i randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg med patienter med demens, der behandles med visse atypiske antipsykotika, bl.a. risperidon, aripiprazol og olanzapin. Mekanismen bag denne øgede risiko er ukendt. En øget risiko med andre antipsykotiske midler og andre patientpopulationer kan ikke udelukkes. Der bør udvises forsigtighed ved brug af lurasidon hos ældre patienter med demens, som har risikofaktorer for slagtilfælde.

Venøs tromboemboli

Der er blevet rapporteret om tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) i forbindelse med antipsykotiske lægemidler. Da patienter i behandling med antipsykotiske lægemidler ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med lurasidon og forebyggende tiltag iværksættes.

Hyperprolaktinæmi

Lurasidon forhøjer prolaktinniveauet som følge af antagonismen fra dopamin D2-receptorerne. Patienterne bør rådgives om tegn og symptomer på forhøjet prolaktin som f.eks. gynækomasti, galaktoré, amenorré og erektil dysfunktion. Patienterne bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer.

Vægtforøgelse

Vægtforøgelse er blevet observeret i forbindelse med indtagelse af antipsykotiske midler. Klinisk monitorering af patientens vægt anbefales.

Hyperglykæmi

I kliniske forsøg med lurasidon er der i sjældne tilfælde rapporteret om glukoserelaterede bivirkninger, f.eks. forhøjet blodglukose. Relevant klinisk monitorering tilrådes under behandlingen af patienter med diabetes mellitus og patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes mellitus.

Ortostatisk hypotension/synkope

Lurasidon kan medføre ortostatisk hypotension, som muligvis forårsages af dens α1-adrenerge receptorantagonisme. Monitorering af ortostatiske, vitale tegn bør overvejes hos patienter med tilbøjelighed til hypotension.

Interaktion med grapefrugtjuice

Indtagelse af grapefrugtjuice skal undgås under behandling med lurasidon (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Lurasidone "Orifarm" og andre serotonerge midler såsom buprenorphin/opioider, MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI) eller tricykliske antidepressiva kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk berettiget, bør patienten overvåges nøje, navnlig under opstart af behandlingen og dosisøgninger. Symptomerne på serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulære forstyrrelser og/eller gastrointestinale symptomer. Ved mistanke om serotoninsyndrom bør dosisnedsættelse eller seponering af behandlingen overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mannitol, som kan have en mild afførende virkning.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

Som følge af lurasidons primære effekt på centralnervesystemet bør der udvises forsigtighed, når lurasidon anvendes i kombination med andre centralt virkende lægemidler og alkohol.

Der tilrådes forsigtighed ved ordinering af lurasidon sammen med lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, f.eks. antiarytmika af klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) og antiarytmika af klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse andre antipsykotika, og visse malariamidler (f.eks. mefloquin).

Lurasidone "Orifarm" skal anvendes med forsigtighed, når det administreres samtidig med andre serotonerge midler såsom buprenorphin/opioider, MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI) eller tricykliske antidepressiva på grund af den forhøjede risiko for serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med lurasidon er ikke blevet undersøgt. Grapefrugtjuice hæmmer CYP3A4 og kan øge serumkoncentrationen af lurasidon. Indtagelsen af grapefrugtjuice skal derfor undgås under behandling med lurasidon.

Potentiel risiko for, at andre lægemidler kan påvirke lurasidon

Lurasidon og dets aktive metabolit ID-14283 bidrager begge til den farmakodynamiske effekt på dopaminerge og serotonerge receptorer. Lurasidon og dens aktive metabolit ID-14283 metaboliseres primært af CYP3A4.

*CYP3A4-hæmmere*

Lurasidon er kontraindiceret ved samtidig administration af kraftige CYP3A4-hæmmere (f.eks. boceprevir, clarithromycin, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol) (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af lurasidon med den kraftige CYP3A4-hæmmer ketoconazol medførte en 9- og 6-foldig øgning i eksponeringen for hhv. lurasidon og dens aktive metabolit ID-14283.

Samtidig administration af lurasidon og posaconazol (stærk CYP3A4-hæmmer) resulterede i en stigning på omtrent 4-5 gange i eksponering over for lurasidon. Der blev observeret en vedvarende virkning af posaconazol på lurasidoneksponering i op til 2-3 uger, efter at samtidig administration af posaconazol blev standset.

Samtidig administration af lurasidon og lægemidler, der hæmmer CYP3A4 i moderat grad (f.eks. diltiazem, erythromycin, fluconazol, verapamil), kan øge eksponeringen for lurasidon. Moderate CYP3A4-hæmmere er estimeret til at medføre en 2-5-foldig øgning i eksponeringen for CYP3A4-substrater.

Samtidig administration af lurasidon og diltiazem (protraheretfomuleringer), en moderate

CYP3A4-hæmmer, medførte en 2,2- og 2,4-foldig øgning i eksponeringen for hhv. lurasidon og ID-14283 (se pkt. 4.2). Anvendelse af diltiazem-formuleringer, der frigives hurtigt, kan medføre en større øgning i lurasidon-eksponeringen.

*CYP3A4-induktorer*

Lurasidon er kontraindiceret ved samtidig administration af kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, prikbladet perikon (Hypericum perforatum)) (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af lurasidon og den kraftige CYP3A4-induktor rifampicin medførte en 6-foldig reduktion i lurasidon-eksponeringen.

Samtidig administration af lurasidon og milde (f.eks. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) eller moderate (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin). CYP3A4-induktorer forventes at give en <2-foldig reduktion i lurasidon-eksponeringen under den samtidige administration og i op til 2 uger efter ophør af de milde eller moderate CYP3A4-induktorer.

Når lurasidon administreres samtidig med milde eller moderate CYP3A4-induktorer, skal effekten af lurasidon nøje monitoreres og dosisjustering kan være nødvendig.

*Transportører*

Lurasidon er et substrat for P-gp og BCRP *in vitro* og *in vivo*, relevansen af dette er uklar. Samtidig administration af lurasidon og P-gp- og BCRP-hæmmere kan øge eksponeringen af lurasidon.

Potentiel risiko for, at lurasidon kan påvirke andre lægemidler

Samtidig administration af lurasidon med midazolam, et følsomt CYP3A4-substrat, medførte en <1,5-foldig øgning i eksponeringen for midazolam. Monitorering anbefales, når der samtidig gives CYP3A4-substrater, der vides at have et snævert terapeutisk indeks (f.eks. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller ergotalkaloider [ergotamin, dihydroergotamin]).

Samtidig administration af lurasidon og digoxin (et P-gp-substrat) forøgede ikke eksponeringen over for digoxin og forøgede kun i let grad Cmax (1,3 gange), og i denne sammenhæng betragtes det som sikkert at administrere lurasidon sammen med digoxin. Lurasidon er en *in vitro*-hæmmer af effluks-transportøren P-gp og den kliniske relevans af P-gp-hæmning i tarmkanalen kan ikke udelukkes. Samtidig administration af P-gp substratet dabigatran etexilat kan resultere i øget plasmakoncentrationer af dabigatran.

Lurasidon er en *in vitro*-hæmmer af effluks-transportøren BCRP og den kliniske relevans af BCRP-hæmning i tarmkanalen kan ikke udelukkes. Samtidig administration af BCRP substrater kan resultere i øget plasmakoncentrationer af disse substrater.

Samtidig administration af lurasidon og lithium tydede på, at litium kun havde en klinisk ubetydelig indvirkning på lurasidons farmakokinetiske egenskaber, og derfor er en dosisjustering af lurasidon ikke nødvendig, når det administreres samtidig med litium. Lurasidon påvirker ikke koncentrationerne af litium.

En klinisk undersøgelse af lægemiddelinteraktionen, der skulle undersøge virkningen ved samtidig administration af lurasidon hos patienter, der tager orale kombinations­præventionsmidler, herunder norgestimat og ethinyl-estradiol, tydede på, at lurasidon ikke havde nogen klinisk eller statistisk signifikant virkning på farmakokinetikken fra præventionsmidlet eller kønshormonbindende globulinniveauer (SHBG). Derfor kan lurasidon administreres samtidig med orale præventionsmidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af lurasidon til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Lurasidon bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med lurasidon.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotiske lægemidler (herunder lurasidon) i løbet af det tredje trimester har en øget risiko for bivirkninger efter fødslen, herunder ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndedrætsbesvær eller spiseforstyrrelse. Derfor skal spædbørn overvåges omhyggeligt.

Amning

Lurasidon udskilles i mælk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om lurasidon/metabolitter udskilles i human mælk. Kvinder, der tager lurasidon, bør kun amme, hvis de potentielle fordele ved behandlingen, opvejer den potentielle risiko for det ammede barn.

Fertilitet

Dyreforsøg har vist tegn på påvirkning af fertiliteten, der især var forbundet med prolaktinstigningen, og som ikke anses for at være relevant for den menneskelige reproduktion (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lurasidon påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj og cykler, indtil man er sikker på, hvordan lurasidon påvirker patienten (se pkt. 4.8). Når det gælder færdselssikkerhed, kan unge, som måske ikke er gamle nok til at køre bil, alligevel cykle.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af lurasidon er blevet evalueret ved doser på 18,5-148 mg i kliniske studier med patienter med skizofreni, som blev behandlet i op til 52 uger og efter markedsføring. De mest almindelige bivirkninger (≥ 10 %) var akatisi, kvalme og søvnløshed.

Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Bivirkninger, der er baseret på poolede data, er opstillet i tabel 1 nedenfor efter systemorganklasse og efter foretrukken term. Forekomsten af bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg er opstillet i tabellen efter frekvenskategori. Frekvens er blevet evalueret på grundlag af følgende kriterier: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger baseret på poolede data for voksne**

| **Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Hyppighed ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Nasofaryngitis |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  | Anæmi | Eosinofili Leukopeni | Neutropeni\*\*\*\* |
| Immunsystemet |  | Hypersensitivitet |  |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Vægtøgning Nedsat appetit | Forhøjet blodsukker Hyponatriæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnløshed | Ophidselse Angst Rastløshed | Mareridt Katatoni Panikanfald | Selvmordsadfærd | Søvnforstyrrelser \*\*\*\* |
| Nervesystemet | Akatisi | Somnolens\* Parkinsonisme\*\*SvimmelhedDystoni\*\*\* Dyskinesi | SløvhedDysartri Tardivdyskinesi Synkope Krampeanfald | Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) Cerebrovaskulær hændelse |  |
| Øjne |  |  | Sløret syn |  |  |
| Øre og labyrint |  |  | Svimmelhed |  |  |
| Hjerte |  | Takykardi | Angina pectoris1. grads atrioventrikulær blok Bradykardi |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypertension | HypotensionOrtostatisk hypotension Hedeture Forhøjet blodtryk |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Diarré Opkastninger Dyspepsi Øget spytsekretionMundtørhed Øvre mavesmerterMavepine/ubehag | Luft i maven Dysfagi Gastrit |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Forhøjetalaninaminotrans ferase |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Hududslæt Kløe | Hyperhidrose | Angioødem | Stevens-Johnsons syndrom |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Rygsmerter Muskuloskeletal stivhed | Stive led Myalgi Nakkesmerter | Rhabdomyolyse |  |
| Nyrer og urinveje |  | Forhøjet serum-kreatinin | Dysuri | Nyresvigt |  |
| Graviditet, puerperium og den perinatale periode |  |  |  |  | Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Forhøjet prolaktin i blodet Erektil dysfunktion Amenorré Dysmenoré | Brystsmerter Galaktorré | Brystforstørrelse\*\*\*\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Træthed | Gangforstyrrelser | Pludselig død |  |
| Undersøgelser |  | Forhøjet kreatininfosfokinase i blodet |  |  |  |

\* Somnolens omfatter bivirkningerne: hypersomni, hypersomnolens, sedation og somnolens.

\*\* Parkinsonisme omfatter bivirkningerne: bradykinesi, intermitterende stivhed (cogwheel), savlen, ekstrapyramidale symptomer, hypokinesi, muskelstivhed, parkinsonisme, psykomotorisk retardering og tremor.

\*\*\* Dystoni omfatter bivirkningerne: dystoni, oculogyrisk krise, oromandibulær dystoni, tungespasmer, torticollis og trismus.

\*\*\*\* Bivirkninger blev observeret i fase 2 og 3 af kontrollerede og ukontrollerede studier. Imidlertid er hyppigheden for deres forekomst for lav til at kunne estimere deres frekvens.

**Tabel 2: Bivirkninger for unge**

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Hyppighed ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | NasofaryngitisRhinitisInfektion i de øvre luftveje |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  | Neutropeni |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Hypersensitivitet |  |  |
| Det endokrine system |  | Hyperprolaktinæmi (herunder forhøjet prolaktin i blodet) | Autoimmun thyroiditis Hyperandrogenisme Hypothyreoidisme |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit Øget appetit | Hyperinsulinæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Unormale drømme OphidselseAngst Depression Søvnløshed Psykotisk lidelseSkizofreni Spænding | Aggression Apati ForvirringNedtrykt sindstilstandDissociation Hallucinationer (auditive)Hallucinationer (visuelle)DrabstankerImpulsiv adfærd Initial søvnløshed Nedsat libido Forøget libido Ugidelighed Ændringer af mentaltilstand Tvangstanker Panikanfald Psykomotorisk hyperaktivitet Rastløshed Søvnforstyrrelser Selvmordstanker Terminal søvnløshedUnormale tanker |  |  |
| Nervesystemet | AkatisiHovedpineSomnolens\* | OpmærksomhedsforstyrrelserSvimmelhedDyskinesi Dystoni\*\*\* Parkinsonisme\*\* | Postural svimmelhedDysgeusi HyperkinesiHukommelsessvækkelseMigræneParæstesi Psykomotorisk hyperaktivitetUro i benene (Restless Legs Syndrome) Tardiv dyskinesi Spændingshovedpine |  |  |
| Øjne |  |  | AkkommodationsforstyrrelseSløret syn |  |  |
| Øre og labyrint |  |  | Hyperacusis |  |  |
| Hjerte |  | Takykardi | PalpitationerSupraventrikulære ekstrasystoler |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Ortostatisk hypotensionHypertension |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Oropharyngeale smerterDyspnø |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Obstipation MundtørhedØget spytsekretionOpkastning | Abdominalt ubehag Øvre mavesmerter Nedsat spytproduktion DiarréDyspepsiTørre læberTandpine |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Hyperhidrosis | AlopeciUnormal hårvækst Hududslæt Urticaria |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskelstivhed | ArtralgiSpændte musklerMuskuloskeletal stivhedMyalgi Smerter i ekstremiteterneSmerter i kæben |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Bilirubinuri DysuriVandladningsforstyrrelsePolyuri Proteinuri Nyreforstyrrelse |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Erektil dysfunktion | Amenorré Brystsmerter EjakulationsforstyrrelseGalaktorré Gynækomasti Uregelmæssig menstruation Oligomenoré Seksuel dysfunktion |  |  |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme |  |  | Tourettes syndrom |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Asteni Træthed Irritabilitet | Kulderystelser Gangforstyrrelse UtilpashedIkke-kardielle thorakale smerter Pyreksi |  |  |
| Undersøgelser |  | Forhøjet kreatininfosfokinase i blodetStigning i C-reaktivt proteinVægttab Vægtøgning | Øget alaninamino­transferase Positiv antithyreoid­antistofØget aspartatamino­transferaseNedsat indhold af basisk fosfatase i blodetForhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet kolesterol i blodetForhøjet glucose i blodetForhøjet insulin i blodetNedsat testosteron i blodetForhøjet thyreoideastimulerende hormon i blodet Forhøjede triglycerider i blodetForkortet PR på elektrokardiogram Nedsat hæmoglobinNedsat højdensitet lipoproteinNedsat lavdensitet lipoprotein |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  | Bevidst overdosering |  |  |

\* Somnolens omfatter følgende bivirkninger, der er set hos unge: hypersomni, sedation og somnolens.

\*\* Parkinsonisme omfatter følgende bivirkninger, der er set hos unge: intermitterende stivhed (*cogwheel rigidity*), ekstrapyramidal forstyrrelse, hypokinesi, parkinsonisme og tremor.

\*\*\* Dystoni omfatter følgende bivirkninger, der er set hos uge: dystoni, oculogyrisk krise og torticollis.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføring er der blevet indberettet klinisk alvorlige tilfælde af hudreaktioner og andre overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med behandling med lurasidon, herunder Stevens-Johnsons syndrom.

*Bivirkninger af særlig interesse for klassen*

*Ekstrapyramidale symptomer (EPS):* I kortvarige, placebokontrollerede undersøgelser med voksne var forekomsten af rapporterede bivirkninger knyttet til EPS, med undtagelse af akatisi og rastløshed, 13,5 % for lurasidon-behandlede forsøgspersoner over for 5,8 % for placebobehandlede

forsøgspersoner. Forekomsten af akatisi var 12,9 % for lurasidon-behandlede forsøgspersoner over for 3,0 % for placebobehandlede forsøgspersoner. I den kortvarige placebo-kontrollerede undersøgelse med unge var forekomsten af rapporterede bivirkninger knyttet til EPS, med undtagelse af akatisi, 5,1 % for lurasidon-behandlede forsøgspersoner over for 1,8 % for placebo-behandlede forsøgspersoner. Forekomsten af akatisi hos lurasidon-behandlede patienter var 8,9 % over for 1,8 % for placebo-behandlede patienter.

*Dystoni:* Symptomer på dystoni, forlængede anormale sammentrækninger af muskelgrupper, kan opstå hos tilbøjelige personer i løbet af de første par dage af behandlingen. Dystoniske symptomer, herunder: kramper i halsmuskulaturen, der sommetider forværres til tæthed i halsen, herunder synkebesvær, åndedrætsbesvær og/eller fremstikkende tunge. Mens disse symptomer kan optræde ved lavere doser, optræder de hyppigere og i højere alvorsgrad, højere potens og ved højere doser af første generation af antipsykotiske lægemidler. Der er blevet observeret en forhøjet risiko for akut dystoni hos mænd og yngre aldersgrupper.

*Venøs tromboemboli:* Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af pulmonær emboli og tilfælde af dyb venetrombose, er blevet rapporteret i forbindelse med antipsykotiske lægemidler – hyppighed ukendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Behandling af overdosering

Der findes ingen specifik antidot for lurasidon, og derfor bør der gives passende støttende behandling, og omhyggelig medicinsk kontrol og monitorering bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

Kardiovaskulær monitorering bør iværksættes straks og bør omfatte kontinuerlig lektrokardiografisk monitorering for eventuel arytmi. I tilfælde, hvor der administreres antiarytmisk behandling, kan disopyramid, procainamid og quinidin være forbundet med en teoretisk risiko for en QT-forlængende virkning, når de gives til patienter, der har modtaget en akut overdosis af lurasidon. Desuden kan de alfablokerende egenskaber fra bretylium forstærke de samme egenskaber fra lurasidon og således medføre problematisk hypotension.

Hypotension og kredsløbskollaps behandles med relevante midler. Brug ikke adrenalin og dopamin, eller andre sympatomimetiske midler med betaagonistaktivitet, da betastimulering kan forværre hypotension i et regi med alfablokade fremkaldt af lurasidon. I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer bør der indgives et antikolinergikum.

Gastrisk lavage (efter intubation, hvis patienten er bevidstløs) og indgift af aktivt kul sammen med et laksativ bør overvejes.

Risikoen for omtåget adfærd, krampeanfald eller en dystonisk reaktion i hoved og nakke efter en overdosis kan medføre en risiko for aspiration ved fremkaldt emese.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Lurasidon er en selektiv hæmmer af virkningen fra dopamin og monoamin. Lurasidon bindes kraftigt til dopaminerge D2- og til serotinerge 5-HT2A and 5-HT7-receptorer med høj bindingsaffinitet på hhv. 0,994, 0,47 og 0,495 nM. Den blokerer også for α2c-adrenerge receptorer og α2a-adrenerge receptorer med en bindingsaffinitet på hhv. 10,8 og 40,7 nM. Lurasidon udviser også partiel agonisme på 5HT-1A-receptoren med en bindingsaffinitet på 6,38 nM. Lurasidon binder ikke til histaminerge eller muskarine receptorer.

Virkningsmekanismen for den mindre aktive metabolit fra lurasidon ID-14283 svarer til den for lurasidon.

Lurasidon-doser i området fra 9 til 74 mg administreret til raske forsøgspersoner gav en dosisafhængig reduktion i bindingen af 11C-racloprid, en D2/D3-receptorligand, i caudatus, putamen og ventral striatum påvist ved positronemissionstomografi.

Farmakodynamisk virkning

I de primære kliniske effektstudier blev lurasidon administreret i doser af 37-148 mg lurasidon.

Klinisk virkning

Virkningen af lurasidon ved behandling af skizofreni blev påvist i fem placebokontrollerede, dobbeltblindede multicenterforsøg af 6 ugers varighed med forsøgspersoner, som levede op til kriterierne for skizofreni iht. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde udgave (DSM-IV). Lurasidon-doser, som varierede på tværs af de fem forsøg, lå i området fra 37 til 148 mg luraridon administreret én gang dagligt. I kortvarige forsøg blev det primære effektendepunkt defineret som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 6 af den samlede PANSS-score (Positive and Negative Syndrome Scale), en valideret samling af flere elementer, som består af fem faktorer til at evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserede tanker, kontrolleret fjendtlighed/ophidselse og angst/depression. Lurasidon udviste bedre effekt sammenlignet med placebo på tværs af fase 3-undersøgelser (se tabel 3). Lurasidon viste en signifikant adskillelse fra placebo allerede fra dag 4. Derudover var lurasidon placebo overlegen mht. det foruddefinerede sekundære endepunkt fra skalaen Clinical Global Impression (CGI-S). Virkningen blev også bekræftet ved en sekundær analyse af behandlingsresponset (defineret som en reduktion på ≥ 30 % fra baseline i den samlede PANSS-score).

**Tabel 3: Undersøgelser af skizofreni hos voksne: PANSS-totalscore (Positive and Negative**

**Syndrome Scale for Schizophrenia) – ændring fra baseline til uge 6-MMRM for**

**forsøgene D1050229, D1050231 og D1050233: Intent-to-treat-analysesæt**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Forsøgsstatistik** | **Placebo** | **Lurasidon doser (b)** | **Aktiv kontrol (a)** |
| **37 mg** | **74 mg** | **111 mg** | **148 mg** |
| Studie D1050229 | N=124 | N=121 | N=118 | N=123 | -- | -- |
| Baseline, middel(SD) | 96,8 (11,1) | 96,5 (11,6) | 96,0 (10.8)  | 96,0 (9,7) | -- | -- |
| LS-middelændring(SE) | -17,0 (1,8) | -19,2 (1,7) | -23,4 (1,8) | -20,5 (1,8) | -- | -- |
| Behandlingsforskel vs. |  |  |  |  |  |  |
| placebo |  |  |  |  |  |  |
| Estimat (SE) | -- | -2,1 (2,5) | -6,4 (2,5) | -3,5 (2,5) | -- | -- |
| p-værdi | -- | 0,591 | 0,034 | 0,391 | -- | -- |
| Studie D1050231 | N=114 | N=11896,6 (10,7) | ---- | N=11897,9 (11,3) | ---- | N=12196,3 (12,2) |
| Baseline, middel | 95,8 (10,8) |
| (SD) |  |  |  |  |  |
| LS-middelændring | -16,0 (2,1) | -25,7 (2,0) | -- | -23,6 (2,1) | -- | -28,7 (1,9) |
| (SE) |  |  |  |  |  |  |
| Behandlingsforskel vs. |  |  |  |  |  |  |
| placebo |  |  |  |  |  |  |
| Estimat (SE) | -- | -9,7 (2,9) | -- | -7,5 (3,0) | -- | -12,6 (2,8) |
| p-værdi | -- | 0,002 | -- | 0,022 | -- | <0,001 |
| Studie D1050233 | N = 120 | -- | N=125 | -- | N=121 | N=116 |
| Baseline, middel | 96,6 (10,2) | -- | 97,7 (9,7) | -- | 97,9 (11,8) | 97,7 (10,2) |
| (SD) |  |  |  |  |  |  |
| LS-middelændring | -10,3 (1,8) | -- | -22,2 (1,8) | -- | -26,5 (1,8) | -27,8 (1,8) |
| (SE) |  |  |  |  |  |  |
| Behandlingsforskel vs. |  |  |  |  |  |  |
| placebo |  |  |  |  |  |  |
| Estimat (SE) | -- | -- | -11,9 (2,6) | -- | -16,2 (2,5) | -17,5 (2,6) |
| p-værdi | -- | -- | <0,001 | -- | <0,001 | <0,001 |

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

N er antallet af forsøgspersoner pr. modelestimat.

(b) p-værdier for lurasidon vs. placebo blev justeret for multiple sammenligninger. P-værdierne blev ikke justeret for olanzapin og quetiapin XR vs. placebo.

I de kortvarige studier blev der ikke observeret nogen konsekvent dosis-respons sammenhæng.

Den langsigtede effekt af lurasidon (37-148 mg lurasidon givet én gang dagligt blev påvist ved et non-inferiority-forsøg af 12 måneders varighed med quetiapin, depottabletter (200 til 800 mg én gang dagligt). Lurasidon var ikke dårligere i forhold til quetiapin med forlænget frigivelse mht. tid til recidiv for skizofreni. Lurasidon havde en lille stigning fra baseline til måned 12 i kropsvægt og body mass index (Middel (SD):hhv. 0,73 (3,36) kg og 0,28 (1.17) kg/m2) sammenlignet med quetiapin med forlænget frigivelse (hhv. 1,23 (4,56) kg og 0,45 (1,63) kg/m2). Samlet set havde lurasidon ingen betydelig effekt på vægt og andre metaboliske parametre, herunder total kolesterol, triglycerider og glukoseniveauer.

I et langvarigt sikkerhedsstudie blev klinisk stabile patienter behandlet med 37-111 mg lurasidon eller risperidon 2-6 mg. I dette studie var frekvensen for tilbagefald over en 12-måneders periode 20 % for lurasidon og 16 % for risperidon. Denne forskel nærmede sig, men nåede ikke statistisk signifikans.

I de langvarige studier, designet til at evaluere vedligeholdelseseffekten, var lurasidon mere effektivt til at bevare kontrol over symptomer og i at forhindre recidiv af skizofreni end placebo. Efter at være blevet behandlet for en akut episode og stabiliseret i mindst 12 uger med lurasidon, blev patienterne randomiseret i et dobbelt-blindet studie til enten at fortsætte med lurasidon eller med placebo, indtil de oplevede tilbagefald af skizofrenisymptomer. Den primære analyse af tiden for tilbagefald, hvor patienter, der stoppede uden tilbagefald, blev frasorteret, viste, at patienter behandlet med lurasidon var signifikant længere tid om at få tilbagefald sammenlignet med patienter på placebo (p=0,039). Kaplan-Meier estimater for sandsynligheden for tilbagefald ved uge 28 var 42,2 % for lurasidon og 51,2 % for placebo. Sandsynligheden for ophør, alle årsager, ved uge 28 var 58,2 % for lurasidon og 69,9 % for placebo (p=0,072).

Pædiatrisk population

*Skizofreni*

Virkningen af Lurasidone "Orifarm" blev fastlagt i et 6-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af unge (i alderen 13-17 år), som opfyldte DSM-IV-TR-kriterierne for skizofreni (N=326). Patienter blev randomiseret til en af to faste doser af Lurasidone "Orifarm" (37 eller 74 mg/dag) eller placebo.

Det primære vurderingsredskab, der blev anvendt til vurdering af psykiatriske tegn og symptomer, var PANSS. Det vigtigste sekundære redskab var CGI-S.

Inden for begge dosisgrupper var Lurasidone "Orifarm" bedre end placebo med hensyn til reduktion af PANSS- og CGI-S-scorer i uge 6. Dosen på 74 mg/dag gav i gennemsnit ingen yderligere fordel end dosen på 37 mg/dag.

De primære effektresultater kan ses i tabel 4.

**Tabel 4 Primære effektresultater (PANSS Total Score) – Ændring fra baseline til uge 6 –**

**MMRM for skizofrenistudiet hos unge D1050301: Intent-to-Treat-analysesæt**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studiestatistik** | **Placebo** | **Lurasidon-dosis (a)** |
| **37 mg** | **74 mg** |
| Studie D1050301 | N=112 | N=108 | N=106 |
| Baseline, middel (SD) | 92,8 (11,08) | 94,5 (10,97) | 94,0 (11,12) |
| LS- middelændring (SE) | -10,5 (1,59) | -18,6 (1,59) | -18,3 (1,60) |
| Behandlingsforskel vs. placebo |  |  |  |
| Estimat (SE) | -- | -8,0 (2,21) | -7,7 (2,22) |
| p-værdi | -- | 0,0006 | 0,0008 |

N er antallet af forsøgspersoner pr. modelestimat.

(a) p-værdier for lurasidon vs. placebo blev justeret for multiple sammenligninger.

Forbedringerne i CGI-S-scorerne i uge 6 var væsentligt anderledes end for placebo for både behandlingsgrupperne med lurasidon 74 mg/dag (-0,42 ± 0,130, justeret p = -0,0015) og med lurasidon 37 mg/dag (-0,47 ± 0,130, justeret p = 0,0008).

Et 104-ugers forlængelsesstudie (studie D1050302) var designet til at vurdere den langsigtede sikkerhed, tolerabilitet og virkning af fleksible doser af lurasidon (18,5, 37, 55,5 eller 74 mg/dag) til pædiatriske forsøgspersoner, som afsluttede en 6-ugers behandlingsperiode i tre foregående studier med forskellige indikationer. Herefter præsenteres der kun resultater for 271 forsøgspersoner med skizofreni, som blev inkluderet fra studie D105030. Heraf afsluttede 186 forsøgspersoner (68,6 %) til og med 52 uger, og 156 (57,6 %) forsøgspersoner afsluttede 104 uger med fleksibel dosering af lurasidon på 18,5 til 74 mg/dag.

For forsøgspersoner, som fortsatte fra D1050301, var gennemsnittet (95 % CI) i PANSS totalscore fra DB-baseline hhv. -26,5 (-28,5, -24,5) i uge 28 LOCF, -28,2 (-30,2, -26,2) i uge 52 LOCF og -29,5 (-31,8, -27,3) i uge 104 LOCF/post-OL-endepunkt, og middelændring (95 % CI) fra OL-baseline var -9,2 (-11,1, -7,2) i uge 28 LOCF, -10,8 (-13,0, -8,7) i uge 52 LOCF og -12,2 (-14,5, -9,8) i uge 104 LOCF/post-OL-effektendepunkt.

*Bipolar depression*

Den kortsigtede effekt af lurasidon blev undersøgt i et 6-ugers, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos børn og unge patienter (10-17 år), som opfyldte kriterierne i DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) for en større depressiv episode i forbindelse med bipolar I lidelse, med eller uden hurtigt skift, og uden psykotiske karakteristika (N=350). Patienter blev randomiseret til fleksibelt doseret lurasidon 18-74 mg en gang dagligt eller placebo.

Det primære effektendepunkt blev defineret som den gennemsnitlige ændring i uge 6 sammenlignet med baseline i Children’s Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Total Score. Det vigtigste sekundære endepunkt var Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness (CGI-BPS) Depression Score. Startende i uge 2 viste lurasidon statistisk signifikante forskelle sammenlignet med placebo for disse endepunkter for hele studiepopulationen, og disse blev opretholdt ved hvert forsøgsbesøg til studiet sluttede. Det primære og det vigtigste sekundære endepunkt blev imidlertid ikke mødt for de yngre patienter (under 15 år gamle). Placebojusteret gennemsnitlig LS-ændring (95 % CI) fra baseline til uge 6 LOCF i CDRS-R samlet score for lurasidon-gruppen var -1,8 (-5,6,2,0) for deltagere i 10-14 års alderen og var -8,6 (-12,4, -4,8) for deltagere i 15-17 års alderen (tabel 5).

Sikkerhedsprofilen for lurasidon hos børn inkluderet i dette kortsigtede studie er generelt tilsvarende sikkerhedsprofilen observeret når behandlet inden for den godkendte indikation hos voksne. Der er imidlertid observeret forskelle i hyppighed for de mest almindeligt forekommende bivirkninger hos pædiatriske patienter for kvalme (meget almindelig), diarré (almindelig) og nedsat appetit (almindelig) sammenlignet med voksne (henholdsvis almindelig, kendes ikke og ikke almindelig).

**Tabel 5 Bipolar depression pædiatrisk studie: Children’s Depression Rating Scale,**

**Revised (CDRS-R) Total Score og Clinical Global Impression-Bipolar Version,**

**Severity of Illness (CGI-BP-S) Depression Score (Depression) – Ændring fra**

**baseline til uge 6 – MMRM for Studie D1050326: Intent-to-treat analysesæt**

| **Parametre** | **Studiestatistik** | **Placebo** | **Lurasidon dosis 18,5-74 mg (a) (b)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Primært endepunkt: |  | N=170 | N=173 |
| CDRS-R Total Score | Baseline gennemsnit (SD) | 58,6 (8,26) | 59,2 (8,24) |
|  | LS gennemsnitlig | -15,3 (1,08) | -21,0 (1,06) |
|  | ændring (SE) |  |  |
|  | Behandlingsforskel vs. |  |  |
|  | placebo |
|  | Estimat (SE; 95 CI) | -- | -5,7 (1,39; -8,4 til -3,0) |
|  | p-værdi | -- | < 0,0001 |
|  |
| Vigtigste sekundære endepunkt: CGI-BP-S Depression Score |  | N=170 | N=173 |
| Baseline gennemsnit (SD) | 4,5 | 4,6 |
| LS gennemsnitlig ændring (SE) | -1,05 (0,087) | -1,49 (0,085) |
| Behandlingsforskel vs. placebo |  |  |
| Estimat (SE; 95 CI) | -- | -0,44 (0,112; -0,66 til0,22) |
| p-værdi | -- | < 0,0001 |

N er antal deltagere.

(a) p-værdier for lurasidon vs. placebo blev justeret for flere sammenligninger.

(b) Lurasidon-doser på 18,5, 37, 55,5 og 74 mg svarer til 20, 40, 60 og 80 mængder lurasidon-hydrochlorid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Lurasidon når højeste koncentration i serum efter ca. 1-3 timer.

I et studie af effekten af mad var den gennemsnitlige Cmax og AUC forøget med hhv. 2-3 gange og 1,5-2 gange, når det blev administreret sammen med mad sammenlignet med de niveauer, som blev observeret under faste.

Fordeling

Efter administration af 37 mg lurasidon var den gennemsnitlige tilnærmelsesvise synlige volumenfordeling 6000 L. Lurasidon bindes i høj grad (~99 %) til serumproteiner.

Biotransformation

Lurasidon metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4. Hovedbiotransformationsvejene er oxidativ N-dealkylering, hydroxylering af norbonan-kæden og S-oxidering.

Lurasidon metaboliseres til to aktive metabolitter (ID-14283 og ID-14326) og to ikke-aktive metabolitter (ID-20219 og ID-20220). Lurasidon og dets metabolitter ID-14283, ID-14326, ID-20219 og ID-20220 stemmer overens med ca. 11,4, 4,1, 0,4, 24 og 11 % af serumaktiviteten.

CYP3A4 er det vigtigste enzym til metabolisering af den aktive metabolit ID-14283.

Lurasidon og dens aktive metabolit ID-14283 bidrager begge til den farmakodynamiske effekt på de dopaminerge og serotonerge receptorer.

*In vitro*-studier viser, at lurasidon ikke er et substrat for CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP2E1-enzymer.

*In vitro* har lurasidon ikke udvist nogen, eller kun svag, hæmning (direkte eller tidsafhængig) (IC50>5,9 μM) af enzymerne CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. På baggrund af disse data forventes det ikke, at lurasidon påvirker farmakokinetikken for lægemidler, der er substrater for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. For information omkring administration af lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, der er substrater for CYP3A4, se pkt. 4.5.

Lurasidon er et *in vitro-*substrat af effluks-transportørerne P-gp og BCRP. Lurasidon er ikke underlagt aktiv optagelsestransport fra OATP1B1 og OATP1B3.

Lurasidon er en hæmmer af P-gp, BCRP og OCT1 *in vitro* (se pkt. 4.5). Lurasidon forventes ikke at have en klinisk relevant hæmmende effekt på transportørerne OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K eller BSEP baseret på *in vitro* data.

Elimination

Efter administration var eliminationshalveringstiden for lurasidon 20-40 timer. Efter oral administration af en radioaktivt mærket dosis blev omtrent 80 % af dosen genfundet i fæces og 19 % i urin. Urin bestod fortrinsvis af et antal metabolitter med minimal udskillelse af modersubstansen via nyrerne.

Linearitet/non-linearitet

De farmakokinetiske egenskaber for lurasidon er dosisproportionelle inden for et samlet daglig dosisinterval på 18,5 mg til 148 mg. Steady state-koncentrationer af lurasidon nås inden for 7 dages behandling.

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

*Ældre*

Der er indsamlet begrænsede data fra raske forsøgspersoner ≥ 65 år. Blandt de indsamlede data var eksponeringen sammenlignelig med den for forsøgspersoner < 65 år. Imidlertid kan der forventes en øget eksponering i ældre forsøgspersoner, hvis de har nedsat nyre- eller leverfunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Serumkoncentrationerne af lurasidon er øget hos raske forsøgspersoner med Child-Pugh, klasse A, B og C nedsat leverfunktion med en hhv. 1,5-, 1,7- og 3-foldig forøgelse af eksponeringen.

*Nedsat nyrefunktion*

Serumkoncentrationerne af lurasidon er øget hos raske forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion med en forøgelse af eksponeringen på hhv. 1,5, 1,9 og 2,0 gange. Forsøgspersoner med ESRD (CrCl<15 ml/min) er ikke blevet undersøgt.

*Køn*

Der var ingen klinisk relevante forskelle mellem kønnene mht. de farmakokinetiske egenskaber for lurasidon i en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med skizofreni.

*Race*

Der var ingen klinisk relevante forskelle i de farmakokinetiske egenskaber for lurasidon i en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med skizofreni. Det blev bemærket, at asiatiske forsøgspersoner havde en 1,5-foldig forøgelse af eksponeringen for lurasidon sammenlignet med kaukasiske forsøgspersoner.

*Rygning*

Baseret på *in vitro*-forsøg med humane leverenzymer er lurasidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning bør derfor ikke have nogen effekt på lurasidons farmakokinetiske egenskaber.

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken for lurasidon hos pædiatriske patienter blev vurderet hos 47 børn i alderen 6-12 år og hos 234 unge i alderen 13-17 år. Lurasidon blev administreret som lurasidonhydrochlorid i daglige doser på enten 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (10-17 år udelukkende) i op til 42 dage. Der blev ikke fundet nogen tydelig korrelation mellem den opnåede serumeksponering og alder eller kropsvægt. Farmakokinetikken for lurasidon hos pædiatriske patienter i aldersgruppen 6-17 år var generelt sammenlignelig med observationer hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Større fund i toksicitet ved gentagne doser lurasidon var centralt medierede, endokrine ændringer, som resulterede i forhøjede prolaktinniveauer i serum hos rotter, hunde og aber. Høje prolaktinniveauer i serum i studier af langvarige, gentagne doser hos hunrotter var forbundet med virkninger på knogler, binyrer og reproduktivt væv. Høje prolaktinniveauer i serum i et studie af langvarige, gentagne doser hos hunde var forbundet med virkninger på reproduktivt væv hos hanner og hunner.

Hos rotter havde lurasidon ingen indvirkning på reproduktionsevnen hos hanner og hunner ved orale doser på hhv. 150 og 0,1 mg/kg/dag lurasidonhydrochlorid eller den tidlige embryoudvikling ved en oral dosis på 15 mg/kg/dag lurasidonhydrochlorid.

I et fertilitetsforsøg med hunrotter var der abnorm brunstcyklus og forsinket parring ≥1,5 mg/kg/dag lurasidonhydrochlorid, mens parring, fertilitetsindeks og antal af corpora lutea, implantationer og levende fostre var reduceret ved 150 mg/kg/dag lurasidonhydrochlorid. Disse virkninger skyldtes hyperprolaktinæmi efter behandling med lurasidon, der påvirker brunst og parringsadfærd samt vedligeholdelse af corpus luteum hos hunrotter, der medfører en reduktion i implantation og antallet af levende fostre. Disse prolaktinrelaterede virkninger regnes ikke for relevante for den menneskelige reproduktion

En enkelt dosis lurasidonhydrochlorid på 10 mg/kg givet til drægtige rotter medførte føtal eksponering. I et studie af dosisområder med drægtige rotter medførte 150 mg/kg/dag lurasidonhydrochlorid føtal vækstretardering uden tegn på teratogenicitet. Lurasidon var ikke

teratogent i rotter eller kaniner ved en eksponering svarende til, eller under, den maksimalt anbefalede dosis til mennesker (148 mg lurasidon).

I det definitive toksicitetsstudie med juvenile rotter var der ingen tydeligøget sensitivitet hos juvenile dyr over for lurasidon-relaterede virkninger på kropsvægt, fødeindtagelse og kliniske observationer, men der blev bemærket lignende virkninger hos voksne rotter (forsinket vækst og udvikling samt hyperprolaktinæmi). Hyperaktivitet, der sås ved ≥ 3 mg/kg/dag i perioden efter behandling, er også rapporteret for andre D2-receptorantagonister. En smule lavere fødselsvægt og kropsvægt/vægtøgning i den postnatale periode blev bemærket i afkommet af juvenile rotter, der tidligere var behandlet med ≥ 30 mg/kg/dag. Ved NOAEL på 3 mg/kg/dag var eksponeringen for lurasidon og de fleste metabolitter lavere end den, der blev opnået ved den anbefalede kliniske dosis til unge i alderen 13 år og derover.

Lurasidon udskilles i mælk hos diegivende rotter.

Lurasidon var ikke genotoksisk i en række af tests. Karcinogenicitetsforsøg med mus og rotter viste en stigning i mammatumorer og tumorer i hypofysen, som efter al sandsynlighed skyldtes øgede prolaktiniveauer i blodet. Disse fund er almindelige hos gnavere, som er blevet behandlet med antipsykotiske midler med dopamin D2-blokerende aktivitet og anses for specifikt at gælde for gnavere.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lurasidone "Orifarm" 18,5 mg filmovertrukne tabletter

Kerne

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium (E468)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Lurasidone "Orifarm" 37 mg filmovertrukne tabletter

Kerne

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium (E468)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Lurasidone "Orifarm" 74 mg filmovertrukne tabletter

Kerne

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium (E468)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Gul jerndioxid (E172)

Indigotin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakningen indeholder 14, 14×1, 28, 28×1, 30, 30×1, 56, 56×1, 60, 60×1, 90, 90×1 eller 98, 98×1 tabletter i henholdsvis OPA/Al/PVC//Al blistre og perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

18,5 mg: 68948

37 mg: 68949

74 mg: 68950

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-