

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isaq 18,5 mg potahované tablety  
Isaq 37 mg potahované tablety  
Isaq 74 mg potahované tablety  
Isaq 111 mg potahované tablety  
Isaq 148 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### **18,5 mg potahované tablety:**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lurasidon-hydrochlorid odpovídající 18,6 mg lurasidonu.

#### **37 mg potahované tablety:**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lurasidon-hydrochlorid odpovídající 37,2 mg lurasidonu.

#### **74 mg potahované tablety:**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lurasidon-hydrochlorid odpovídající 74,5 mg lurasidonu.

#### **111 mg potahované tablety:**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lurasidon-hydrochlorid odpovídající 111,75 mg lurasidonu.

#### **148 mg potahované tablety:**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lurasidon-hydrochlorid odpovídající 149,0 mg lurasidonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

18,5mg tablety jsou bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „L“ na jedné straně a hladké na druhé straně s průměrem 6 mm.

37mg tablety jsou bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „I“ na jedné straně a hladké na druhé straně s průměrem 8 mm.

74mg tablety jsou světle zelené až zelené, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „I“ na jedné straně, hladké na druhé straně o rozměrech 12 x 7 mm.

111mg tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „C“ na jedné straně, hladké na druhé straně o rozměrech 15 x 8 mm.

148mg tablety jsou světle zelené až zelené, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „L“ na jedné straně, hladké na druhé straně o rozměrech 16 x 9 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Isaq je indikován k léčbě schizofrenie u dospělých a dospívajících ve věku 13 let a starších.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Doporučená počáteční dávka je 37 mg lurasidonu jednou denně. Není zapotřebí žádná titrace úvodní dávky. Přípravek je účinný v rozsahu dávek 37 až 148 mg jednou denně. Zvýšení dávky musí být založeno na úsudku lékaře a klinickou odpověď je nutné sledovat. Maximální denní dávka nesmí překročit 148 mg.

Pacienti, kteří užívají vyšší dávky než 111 mg jednou denně a kteří přeruší léčbu na déle než 3 dny, mají znovu zahájit léčbu dávkou 111 mg jednou denně a dávku postupně zvyšovat až na optimální úroveň. U všech ostatních dávek je možné u pacientů znovu zahájit léčbu na jejich předchozí dávce bez nutnosti postupného zvyšování.

Vyšší dávky (111 mg a 148 mg) nejsou určeny pro podání jako úvodní dávky, ale jsou určeny k udržovací léčbě dospělých pacientů.

##### *Pediatrická populace*

Doporučená počáteční dávka je 37 mg lurasidonu jednou denně. Není zapotřebí žádná titrace úvodní dávky. Přípravek je účinný v rozsahu dávek 37 až 74 mg jednou denně. Zvýšení dávky musí být založeno na úsudku lékaře a klinickou odpověď je nutné sledovat. Maximální denní dávka nesmí překročit 74 mg. U dětí má být lurasidon předepsán odborníkem na pediatrickou psychiatrii.

Vyšší dávky (111 mg a 148 mg) nejsou určeny pro pediatrickou populaci.

#### Úprava dávky ve vztahu k interakcím

Při použití v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A4 se doporučuje počáteční dávka 18,5 mg a maximální dávka lurasidonu nemá překročit 74 mg jednou denně. Úprava dávky lurasidonu může být nezbytná při použití v kombinaci se slabými a středně silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.5). Použití silných inhibitorů a induktorů CYP3A4 viz bod 4.3.

##### *Přechod mezi antipsychotickými přípravky*

Pokud je z lékařského hlediska vhodné převést pacienta na jiný antipsychotický přípravek, je vzhledem k jejich odlišným farmakodynamickým a farmakokinetickým profilům zapotřebí dohled lékaře.

##### *Starší pacienti*

Doporučené dávkování u starších pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu (CrCl)  $\geq$  80 ml/min) je stejné jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Protože však u starších pacientů může být snížena funkce ledvin, může být nutná úprava dávky podle stavu jejich renálních funkcí (viz „Porucha funkce ledvin“ níže).

Jsou k dispozici pouze omezené informace o podávání vyšších dávek lurasidonu starším pacientům. O podávání dávky 148 mg lurasidonu starším pacientům nejsou k dispozici žádné informace. Při podávání vyšších dávek lurasidonu pacientům ve věku 65 let a starším je třeba postupovat opatrně.

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky lurasidonu.

U pacientů se středně těžkou (clearance kreatininu (CrCl)  $\geq 30$  až  $< 50$  ml/min) a těžkou (CrCl  $> 15$  až  $< 30$  ml/min) poruchou funkce ledvin a terminálním stadiem ledvinového onemocnění (end stage renal disease, ESRD) (CrCl  $< 15$  ml/min) je doporučena počáteční dávka 18,5 mg a maximální dávka nemá překročit 74 mg jednou denně. Nepoužívejte lurasidon u pacientů s ESRD, pokud očekávané přínosy nepřevýší možná rizika. Pokud se používá při ESRD, doporučuje se klinické sledování.

Vyšší dávky (111 mg a 148 mg) nejsou určeny pro pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky lurasidonu.

Úprava dávky se doporučuje u pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Doporučená počáteční dávka je 18,5 mg. Maximální denní dávka při středně těžké poruše funkce jater nemá překročit 74 mg a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá překročit 37 mg jednou denně.

Vyšší dávky (111 mg a 148 mg) nejsou určeny pro pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater.

#### Způsob podání

Potahované tablety přípravku Isaq jsou určeny pro perorální podání, užívají se jednou denně s jídlem.

Pokud se užívají bez jídla, očekává se, že expozice lurasidonu bude významně nižší v porovnání s užíváním s jídlem (viz bod 5.2).

Tablety přípravku Isaq se mají polykat vcelku, aby se zamaskovala jejich hořká chuť. Tablety přípravku Isaq se mají užívat každý den ve stejnou dobu, aby se dodržel předepsaný léčebný režim.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) a silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Během léčby antipsychotiky může dojít ke zlepšení klinického stavu pacienta za několik dnů až několik týdnů. Pacienty je během tohoto období nutné pečlivě sledovat.

#### Sebevražedné chování

Výskyt sebevražedného chování je vlastní psychotickým onemocněním a v některých případech byl hlášen časně po zahájení antipsychotické terapie nebo po její změně. Antipsychotickou terapii je zapotřebí doplnit pečlivým sledováním vysoce rizikových pacientů.

#### Parkinsonova choroba

Pokud jsou antipsychotika předepsána pacientům s Parkinsonovou chorobou, mohou zhoršit základní příznaky parkinsonismu. Lékaři proto mají při předepisování lurasidonu pacientům s Parkinsonovou chorobou zvážit rizika a očekávané přínosy léčby.

### Extrapyramidové příznaky (EPS)

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminergních receptorů jsou spojovány s výskytem extrapyramidových nežádoucích účinků včetně rigidity, třesu, maskovitého obličej, dystonie, nadměrné tvorby slin, skleslého držení těla a abnormální chůze. V placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů se schizofrenií byl po léčbě lurasidonem v porovnání s placebem zaznamenán vyšší výskyt EPS.

### Tardivní dyskineze

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminergních receptorů jsou spojovány s rozvojem tardivní dyskineze charakterizované rytmickými mimovolnými pohyby, především jazyka a/nebo obličej. Jestliže se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit přerušování podávání všech antipsychotik, včetně lurasidonu.

### Kardiovaskulární poruchy/prodloužení intervalu QT

Při předepisování lurasidonu u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo s prodlouženým intervalem QT v rodinné anamnéze, s hypokalemií a při současném užívání s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že mohou mít vliv na prodloužení QT intervalu, je zapotřebí postupovat s opatrností.

### Epileptické záchvaty

Lurasidon je nutné používat s opatrností u pacientů, kteří mají v anamnéze epileptické záchvaty nebo jiná onemocnění, jež potenciálně snižují práh vzniku záchvatů.

### Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Při léčbě lurasidonem byl hlášen neuroleptický maligní syndrom projevující se hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchami vědomí a zvýšenými sérovými hladinami kreatinfosfokinázy. Další známky mohou zahrnovat myoglobinurii (rhabdomyolýzu) a akutní selhání ledvin. V tomto případě je nutné lurasidon vysadit.

### Starší pacienti s demencí

Lurasidon nebyl studován u starších pacientů trpících demencí.

### Celková mortalita

V metaanalýze 17 kontrolovaných klinických studií měli starší pacienti trpící demencí, léčení jinými atypickými antipsychotiky, včetně risperidonu, aripiprazolu, olanzapinu a kvetiapinu, zvýšené riziko mortality ve srovnání s placebem.

### Cévní mozková příhoda

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u populace pacientů s demencí, léčené některými atypickými antipsychotiky, včetně risperidonu, aripiprazolu a olanzapinu, bylo zjištěno přibližně 3násobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani u jiných antipsychotik nebo jiné populace pacientů. Lurasidon se musí používat s opatrností u starších pacientů s demencí, kteří mají rizikové faktory pro výskyt cévní mozkové příhody.

### Žilní tromboembolismus

V souvislosti s užíváním antipsychotických léčivých přípravků byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (venous thromboembolism, VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny

získané rizikové faktory pro VTE, mají být před a během léčby lurasidonem tyto rizikové faktory identifikovány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

### Hyperprolaktinemie

Lurasidon zvyšuje hladiny prolaktinu kvůli antagonismu vůči dopaminergním receptorům D2. Pacienty je nutno upozornit na známky a příznaky zvýšené hladiny prolaktinu, jako je gynekomastie, galaktorea, amenorea a erektilní dysfunkce. Pacientům je třeba doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zjistí jakékoli známky a příznaky.

### Zvýšení tělesné hmotnosti

Při užívání atypických antipsychotik bylo pozorováno zvýšení tělesné hmotnosti. Doporučuje se klinické sledování tělesné hmotnosti.

### Hyperglykémie

V klinických studiích s lurasidonem byly hlášeny vzácné případy nežádoucích účinků souvisejících s hladinou glukózy, např. zvýšení hladiny glukózy v krvi. U pacientů s diabetem a u pacientů s rizikovými faktory pro vznik diabetu mellitu se doporučuje vhodné klinické sledování.

### Ortostatická hypotenze/synkopa

Lurasidon může způsobit ortostatickou hypotenzi, pravděpodobně kvůli svému antagonismu vůči  $\alpha$ 1-adrenergnímu receptoru. Sledování ortostatických vitálních funkcí je nutné vzít v úvahu u pacientů, kteří jsou citliví na hypotenzi.

### Interakce s grapefruitovou šťávou

Během léčby lurasidonem je zapotřebí nepožívat grapefruitovou šťávu (viz bod 4.5).

### Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Isaq a dalších serotonergních látek, jako jsou buprenorfin/opioidy, inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, může vést k serotoninovému syndromu, potenciálně život ohrožujícímu stavu (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba jinými serotonergními látkami klinicky odůvodněná, doporučuje se pečlivé sledování pacienta, zejména během zahájení léčby a zvyšování dávek.

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny psychického stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky. Pokud existuje podezření na serotoninový syndrom, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby v závislosti na závažnosti příznaků.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakodynamické interakce

Vzhledem k primárním účinkům lurasidonu na centrální nervovou soustavu je nutné jej používat s opatrností v kombinaci s dalšími léčivými přípravky ovlivňujícími centrální nervovou soustavu a alkoholem.

Při předepisování lurasidonu s přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, např. antiarytmika třídy

IA (např. chinidin, disopyramid) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol), některá antihistaminika, některá jiná antipsychotika a některá antimalarika (např. meflochin), je zapotřebí postupovat s opatrností.

Přípravek Isaq se má používat opatrně při současném podávání s dalšími serotonergními látkami, jako jsou buprenorfin/opioidy, inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, jelikož je zvýšeno riziko serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu (viz bod 4.4).

### Farmakokinetické interakce

Souběžné podávání lurasidonu a grapefruitové šťávy nebylo hodnoceno. Grapefruitová šťáva inhibuje CYP3A4 a může zvyšovat sérovou koncentraci lurasidonu. Během léčby lurasidonom je zapotřebí nepožívat grapefruitovou šťávu.

#### *Jiné léčivé přípravky, které mohou nepříznivě ovlivňovat lurasidon*

Jak lurasidon, tak jeho aktivní metabolit ID-14283, přispívají k farmakodynamickému účinku na dopaminergní a serotonergní receptory. Lurasidon a jeho aktivní metabolit ID-14283 se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4.

#### *Inhibitory CYP3A4*

Souběžné podávání lurasidonu a silných inhibitorů CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání lurasidonu se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo k 9-, resp. 6násobnému zvýšení expozice lurasidonu, resp. jeho aktivního metabolitu ID-14283.

Souběžné podávání lurasidonu a posakonazolu (silný inhibitor CYP3A4) vedlo k přibližně 4–5násobnému zvýšení expozice lurasidonu. Přetrvávající účinek posakonazolu na expozici lurasidonu byl pozorován až 2–3 týdny po ukončení společného podávání posakonazolu.

Souběžné podávání lurasidonu s přípravky, které středně silně inhibují CYP3A4 (např. diltiazem, erythromycin, flukonazol, verapamil) může zvýšit expozici lurasidonu. Odhaduje se, že použití středně silných inhibitorů CYP3A4 vede k 2- až 5násobnému zvýšení expozice substrátů CYP3A4.

Souběžné podávání lurasidonu s diltiazemem (ve formě s prodlouženým uvolňováním), středně silným inhibitorem CYP3A4, vedlo k 2,2-, resp. 2,4násobnému zvýšení expozice lurasidonu, resp. ID-14283 (viz bod 4.2). Použití diltiazemu ve formě s okamžitým uvolňováním může vést k dalšímu zvýšení expozice lurasidonu.

#### *Induktory CYP3A4*

Souběžné podávání lurasidonu a silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání lurasidonu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo k 6násobnému snížení expozice lurasidonu.

Očekává se, že souběžné podávání lurasidonu se slabými (např. armodafinil, amprenavir, aprepitant, prednison, rufinamid) nebo středně silnými (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) induktory CYP3A4 povede k <2násobnému snížení expozice lurasidonu během souběžného podávání a to až 2 týdny po vysazení slabých nebo středně silných induktorů CYP3A4.

Pokud je lurasidon podáván souběžně se slabými nebo středně silnými induktory CYP3A4, je třeba pečlivě

monitorovat účinnost lurasidonu a v případě potřeby přistoupit k úpravě dávkování.

### *Transportéry*

Lurasidon je *in vitro* substrátem P-gp a BCRP a jeho význam *in vivo* není jasný. Souběžné podávání lurasidonu s inhibitory P-gp a BCRP může zvýšit expozici lurasidonu.

### Potenciál lurasidonu k ovlivňování dalších léčivých přípravků

Souběžné podávání lurasidonu s midazolamem, citlivým substrátem CYP3A4, vedlo k <1,5násobnému zvýšení expozice midazolamu. Sledování se doporučuje v případě, když se souběžně podává lurasidon a substráty CYP3A4, o nichž je známo, že mají úzký terapeutický index (např. astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, chinidin, bepridil nebo námelové alkaloidy [ergotamin, dihydroergotamin]).

Souběžné podávání lurasidonu s digoxinem (substrát P-gp) nezvyšuje expozici digoxinu a pouze slabě zvyšovalo hodnotu  $C_{max}$  (1,3krát), a proto se má za to, že lurasidon lze souběžně podávat s digoxinem. Lurasidon je *in vitro* inhibitor efluxních transportérů P-gp a nelze vyloučit klinický význam inhibice intestinálního P-gp. Souběžné podání substrátu P-gp dabigatran-etexilátu může vést k zvýšeným koncentracím dabigatranu v plazmě.

Lurasidon je *in vitro* inhibitor efluxních transportérů BCRP a nelze vyloučit klinický význam inhibice intestinálního BCRP. Souběžné podání substrátů BCRP může vést k zvýšeným koncentracím těchto substrátů v plazmě.

Souběžné podávání lurasidonu s lithiem indikovalo, že lithium má klinicky zanedbatelné účinky na farmakokinetiku lurasidonu, a proto se při souběžném podávání s lithiem žádná úprava dávky lurasidonu nepožaduje. Lurasidon nemá vliv na koncentrace lithia.

Klinická studie lékové interakce zkoumající účinek souběžného podávání lurasidonu u pacientek užívajících perorální kombinovanou antikoncepci, včetně norgestimatu a ethinylestradiolu, ukázala, že lurasidon nemá klinicky ani statisticky významné účinky na farmakokinetiku hladin antikoncepce nebo vazbu hladiny globulinu (SHBG) a pohlavních hormonů. Proto lze lurasidon podávat souběžně s perorální antikoncepcí.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání lurasidonu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Lurasidon nemá být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru vystaveni vlivu antipsychotik (včetně lurasidonu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruchy příjmu stravy. Proto novorozenci mají být pečlivě monitorováni.

### Kojení

Lurasidon byl vylučován do mléka potkanů během laktace (viz bod 5.3). Není známo, zda se lurasidon nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U kojících žen, které užívají lurasidon, je třeba zvážit, zda potenciální přínos léčby ospravedlňuje potenciální riziko pro dítě.

### Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly řadu účinků na fertilitu, hlavně v souvislosti se zvýšením prolaktinu, což se u člověka nepovažuje za významné pro reprodukci (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lurasidon má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit, aby při obsluze nebezpečných strojů, včetně motorových vozidel a jízdních kol, postupovali opatrně, dokud nebudou mít přiměřenou jistotu, že je lurasidon nepříznivě neovlivňuje (viz bod 4.8).

Pokud jde o bezpečnost silničního provozu, dospívající, kteří nedosahují dostatečného věku k řízení motorových vozidel, mohou jezdit na kole.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost lurasidonu byla hodnocena v dávkách v rozmezí 18,5 – 148 mg v klinických studiích u pacientů se schizofrenií léčených až 52 týdnů a při sledování po uvedení přípravku na trh. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku ( $\geq 10\%$ ) byly akatizie, nauzea a insomnie.

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky přípravku založené na shromážděných údajích jsou uvedeny níže v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů a pomocí schválené terminologie. Výskyt nežádoucích účinků hlášených v klinických hodnoceních je uveden v tabulce podle kategorie frekvence výskytu. Používají se následující termíny a frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky na základě sloučených údajů pro dospělé**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známo
Infekce a infestace			Nazofaryngitida		
Poruchy krve a lymfatického systému			Anemie	Eozinofilie Leukopenie	Neutropenie****
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita			
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti Snížená chuť k jídlu	Zvýšená hladina glukózy v krvi Hyponatremie		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Agitovanost Úzkost Neklid	Noční můry Katatonie Panická ataka	Sebevražedné chování	Porucha spánku****
Poruchy nervového systému	Akatizie	Somnolence* Parkinsonismus** Závratě Dystonie*** Dyskineze	Letargie Dysartrie Tardivní dyskineze Synkopa Konvulze	Neuroleptický maligní syndrom (NMS) Cévní mozková příhoda	
Poruchy oka			Rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		

Srdeční poruchy		Tachykardie	Angina pectoris AV blokáda prvního stupně Bradykardie		
Cévní poruchy		Hypertenze	Hypotenze Ortostatická hypotenze Návaly horka Zvýšený krevní tlak		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Průjem Zvracení Dyspepsie Nadměrná sekrece slin Sucho v ústech Bolest v epigastriu Břišní diskomfort	Flatulence Dysfagie Gastritida		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená alaninaminotrans feráza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus	Hyperhidróza	Angioedém	Stevensův- Johnsonův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest v zádech Muskuloskeletál ní ztuhlost	Ztuhlost kloubů Myalgie Bolest krku	Rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest		Zvýšení kreatininu v séru	Dysurie	Selhání ledvin	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím					Abstinenční příznaky u novorozenců (viz 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Zvýšená hladina prolaktinu v krvi Erektální dysfunkce Amenorea Dysmenorea	Bolest prsu Galaktorea	Zvětšení prsu****
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Porucha chůze	Náhlá smrt	
Vyšetření		Zvýšení hladiny kreatininfosfoki názy v krvi			

\*Somnolence zahrnuje následující termíny pro nežádoucí účinky: hypersomnie, hypersomnolence, sedace a somnolence.

\*\*Parkinsonismus zahrnuje následující termíny pro nežádoucí účinky: bradykineze, rigidita ozubeného kola, nadměrné slinění, extrapyramidová porucha, hypokineze, svalová ztuhlost, parkinsonismus, psychomotorická retardace a třes.

\*\*\*Dystonie zahrnuje následující termíny pro nežádoucí účinky: dystonie, okulogyrická krize, oromandibulární dystonie, spasmus jazyka, tortikolnída a trismus.

\*\*\*\*Nežádoucí účinky uváděné ve fázi II a III kontrolovaných a nekontrolovaných studií; avšak výskyt těchto účinků je příliš nízký na to, aby bylo možné odhadnout frekvenci.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky u dospívajících**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Frekvence není známo
-----------------------------	-------------	-------	------------	--------	-------------------------

Infekce a infestace			Nazofaryngitida Rinitida Infekce horních cest dýchacích		
Poruchy krve a lymfatického systému			Neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita		
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie (včetně zvýšení krevního prolaktinu)	Autoimunitní tyreoiditida Hyperandrogenismus Hypotyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu Zvýšená chuť k jídlu	Hyperinzulinemie		
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny Agitovanost Úzkost Deprese Insomnie Psychotické poruchy Schizofrenie Napětí	Agresivita Apatie Zmatenost Depresivní nálada Disociace Halucinace (sluchové) Halucinace (vizuální) Vražedné myšlenky Impulzivní chování Časná insomnie Snížené libido Zvýšené libido Netečnost Změny duševního stavu Obsedantní myšlenky Panický záchvat Psychomotorická hyperaktivita Neklid Porucha spánku Sebevražedné myšlenky Terminální insomnie Abnormální myšlení		
Poruchy nervového systému	Akatizie Bolest hlavy Somnolence*	Poruchy pozornosti Závratě Dyskineze Dystonie*** Parkinsonismus**	Posturální závratě Dysgeuzie Hyperkinezie Poškození paměti Migréna Parestezie Psychomotorická hyperaktivita Syndrom neklidných nohou Tardivní dyskineze Tenzní bolest hlavy		
Poruchy oka			Porucha akomodace Rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu			Hyperakuze		

Srdeční poruchy		Tachykardie	Palpitace Supraventrikulární extrasystoly		
Cévní poruchy			Ortostatická hypotenze Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Orofaryngeální bolest Dušnost		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zácpa Sucho v ústech Nadměrná sekrece slin Zvracení	Břišní diskomfort Bolest v epigastriu Aptyalismus Průjem Dyspepsie Suché rty Bolest zubů		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Hyperhidróza	Alopecie Abnormální růst vlasů Vyrážka Urtikárie		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová rigidita	Artralgie Svalové napětí Muskuloskeletální ztuhlost Myalgie Bolest v končetinách Bolest v čelisti		
Poruchy ledvin a močových cest			Bilirubinurie Dysurie Porucha mikce Polyurie Proteinurie Porucha ledvin		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Erektilní dysfunkce	Amenorea Bolest prsu Porucha ejakulace Galaktorea Gynekomastie Nepravidelná menstruace Oligomenorea Sexuální dysfunkce		
Vrozené, familiární a genetické poruchy			Tourettův syndrom		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie Únava Podrážděnost	Zimnice Porucha chůze Malátnost Nekardiální bolest na hrudi Pyrexie		
Vyšetření		Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení C-reaktivního proteinu Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení alaninaminotransferázy Pozitivní protilátky proti štítné žláze Zvýšení aspartátaminotransferázy Snížení alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení hladiny		

			cholesterolu v krvi Zvýšení hladiny glukózy v krvi Zvýšení hladiny inzulínu v krvi Snížení hladiny testosteronu v krvi Zvýšení hladiny hormonu stimulujícího štítnou žlázu v krvi Zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi Zkrácený PR interval na EKG Snížení hemoglobinu Snížení hladiny vysokodenzitního lipoproteinu Snížení hladiny nízkodenzitního lipoproteinu		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Úmyslné předávkování		

\*Somnolence zahrnuje následující nežádoucí účinky pozorované u dospívajících: hypersomnie, sedace a somnolence.

\*\*Parkinsonismus zahrnuje následující nežádoucí účinky pozorované u dospívajících: fenomén ozubeného kola, extrapyramidová porucha, hypokineze, parkinsonismus a třes.

\*\*\*Dystonie zahrnuje následující nežádoucí účinky pozorované u dospívajících: dystonie, okulogyrická krize a tortikolitida.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou lurasidonem hlášeny klinicky závažné případy kožních a jiných hypersenzitivních reakcí včetně několika případů Stevensova-Johnsonova syndromu.

#### *Významné skupinové nežádoucí účinky*

*Extrapyramidové symptomy (EPS):* V krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích u dospělých byl výskyt hlášených příhod týkajících se EPS s výjimkou akatizie a neklidu 13,5 % u pacientů léčených lurasidonem oproti 5,8 % u pacientů na placebo. Výskyt akatizie u pacientů léčených lurasidonem byl 12,9 % oproti 3,0 % u pacientů léčených placebem. V krátkodobé placebem kontrolované studii u dospívajících byl výskyt hlášených příhod týkajících se EPS s výjimkou akatizie 5,1 % u pacientů léčených lurasidonem oproti 1,8 % u pacientů na placebo. Výskyt akatizie u pacientů léčených lurasidonem byl 8,9 % oproti 1,8 % u pacientů léčených placebem.

*Dystonie:* Příznaky dystonie, protrahovaných abnormálních kontrakcí svalových skupin, se mohou objevovat u citlivých jedinců během prvních několika dnů léčby. Dystonické příznaky zahrnují: spasmy krčních svalů, někdy progredující do sevření hrdla, obtíže při polykání, dechové obtíže a/nebo protruze jazyka. Zatímco se tyto příznaky mohou vyskytovat při nízkých dávkách, objevují se častěji a s větší závažností, vyšší silou a při vyšších dávkách první generace antipsychotik. Zvýšené riziko akutní dystonie bylo pozorováno u mužů a mladších věkových skupin.

*Žilní tromboembolismus:* Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky. Frekvence není známá.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:  
Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

### Léčba předávkování

Pro lurasidon neexistuje žádné specifické antidotum, proto je zapotřebí poskytnout příslušné podpurné prostředky a pokračovat v pečlivém lékařském dohledu a sledování, dokud se pacient nezotaví.

Okamžitě je zapotřebí zahájit monitorování kardiovaskulárních funkcí, včetně nepřetržitého elektrokardiografického sledování, s ohledem na možné arytmie. Pokud je nasazena léčba antiarytmiky (disopyramid, prokainamid a chinidin), existuje teoretické nebezpečí vzniku prodlouženého intervalu QT při podávání těchto přípravků pacientům s akutním předávkováním lurasidonom. Podobně se mohou i sčítat alfa-blokující vlastnosti bretylia s vlastnostmi lurasidonu, což vede k problematické hypotenzi.

Hypotenze a cirkulační kolaps je třeba léčit odpovídajícími prostředky. Epinefrin a dopamin se nemají používat, rovněž ne jiná sympatomimetika s aktivitou beta agonistů, protože beta stimulace může zhoršit hypotenzi ve stavu možné alfa blokady vyvolané lurasidonom. V případě závažných extrapyramidových příznaků je zapotřebí podávat anticholinergní přípravky.

Je nutné zvážit výplach žaludku (po intubaci, je-li pacient v bezvědomí) a podání živočišného uhlí společně s laxativem.

Možná porucha vědomí, epileptické záchvaty nebo dystonické reakce hlavy a krku po předávkování mohou znamenat riziko aspirace vyvolanou emezí.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, antipsychotika. ATC kód: N05AE05

#### Mechanismus účinku

Lurasidon je selektivní blokátor s dopaminovým a monoaminergním účinkem. Lurasidon má silnou vazbu na dopaminergní D2 a serotoninergní 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>7</sub> receptory s vysokou vazební afinitou 0,994 nmol, 0,47, resp. 0,495 nmol. Je současně blokátorem  $\alpha$ <sub>2c</sub>-adrenergních receptorů a  $\alpha$ <sub>2a</sub>-adrenergních receptorů s vazební afinitou 10,8, resp. 40,7 nmol. Lurasidon rovněž vykazuje částečný agonismus na receptoru 5HT-1A s vazební afinitou 6,38 nmol. Lurasidon se neváže na histaminergní nebo muskarinové receptory.

Mechanismus účinku slabého aktivního metabolitu lurasidonu ID-14283 je podobný jako mechanismus lurasidonu.

Dávky lurasidonu v rozmezí od 9 do 74 mg podávané zdravým dobrovolníkům vedly ke snížení vazby 11C-raklopridu, ligandu receptoru D2/D3, v nucleus caudatus, putamen a striatum ventrale závislému na dávce, jak bylo zjištěno pozitronovou emisní tomografií.

#### Farmakodynamické účinky

V hlavních klinických studiích účinnosti byl lurasidon podáván v dávkách v rozmezí 37 – 148 mg.

## Klinická účinnost

Účinnost lurasidonu v léčbě schizofrenie byla prokázána v pěti multicentrických, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených, 6týdenních studiích u pacientů, kteří splnili kritéria Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), (Diagnostická a statistická příručka pro duševní poruchy, (čtvrté vydání, DSM-IV) pro schizofrenii. Dávky lurasidonu, které se měnily v průběhu pěti klinických hodnocení, se pohybovaly od 37 do 148 mg, podávané jednou denně. V krátkodobých hodnoceních byl definován primární cílový parametr účinnosti jako průměrná změna od výchozího stavu do 6. týdne celkového skóre na stupnici pozitivního a negativního syndromu (PANSS), což je validovaný soupis více položek skládající se z pěti faktorů pro hodnocení pozitivních příznaků, negativních příznaků, dezorganizovaných myšlenek, nekontrolovaného nepřátelství/vzrušení a úzkosti/deprese. Lurasidon prokázal superiorní účinnost v porovnání s placebem ve studiích fáze III (viz tabulka 2). Lurasidon prokázal významné oddělení od placebo již od 4. dne. Kromě toho byl lurasidon superiorní vůči placebo na stupnici předem definovaných sekundárních cílových parametrů Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) (celkový klinický dojem – závažnost). Účinnost byla rovněž potvrzena v sekundární analýze odezvy na léčbu (definované jako pokles o  $\geq 30\%$  vůči výchozímu stavu celkového skóre PANSS).

**Tabulka 3: Studie schizofrenie u dospělých: Celkové skóre na stupnici pozitivního a negativního syndromu u schizofrenie (PANSS) - změna vůči výchozímu stavu do 6. týdne - MMRM pro studie D1050229, D1050231 a D1050233: Analýza množiny se záměrem léčit (intent-to-treat)**

Statistika studie	Placebo	Dávka lurasidonu (b)				Aktivní kontrola (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
<b>Studie D1050229</b>	n=124	n=121	n=118	n=123	---	---
<b>Výchozí průměr (SD)</b>	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	---	---
<b>LS průměrná změna (SE)</b>	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	---	---
<b>Rozdíl léčby oproti placebo</b>						
<b>Odhad (SE)</b>	---	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	---	---
<b>p-hodnota</b>	---	0,591	0,034	0,391	---	---
<b>Studie D1050231</b>	n=114	n=118	---	n=118	---	n=121
<b>Výchozí průměr (SD)</b>	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	---	97,9 (11,3)	---	96,3 (12,2)
<b>LS průměrná změna (SE)</b>	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	---	-23,6 (2,1)	---	-28,7 (1,9)
<b>Rozdíl léčby oproti placebo</b>						
<b>Odhad (SE)</b>	---	-9,7 (2,9)	---	-7,5 (3,0)	---	-12,6 (2,8)
<b>p-hodnota</b>	---	0,002	---	0,022	---	<0,001
<b>Studie D1050233</b>	n=120	---	n=125	---	n=121	n=116
<b>Výchozí průměr (SD)</b>	96,6 (10,2)	---	97,7 (9,7)	---	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
<b>LS průměrná změna (SE)</b>	-10,3 (1,8)	---	-22,2 (1,8)	---	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
<b>Rozdíl léčby oproti placebo</b>						
<b>Odhad (SE)</b>	---	---	-11,9 (2,6)	---	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
<b>p-hodnota</b>	---	---	<0,001	---	<0,001	<0,001

(a) Olanzapin 15 mg ve studii D1050231, kvetiapin s prodlouženým uvolňováním (XR) 600 mg ve studii D1050233. n je počet pacientů na modelový odhad.

(b) p-hodnoty pro lurasidon oproti placebo byly upraveny pro vícenásobná srovnání. p-hodnoty pro olanzapin a kvetiapin XR oproti placebo upraveny nebyly.

V krátkodobých studiích nebyla pozorována žádná konsistentní korelace odpovědi na dávku.

Dlouhodobá udržovací účinnost lurasidonu (při dávkách v rozmezí 37 až 148 mg lurasidonu jednou denně) byla prokázána ve 12měsíčním hodnocení noninferiority s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním (200 až 800 mg jednou denně). V době do relapsu schizofrenie byl lurasidon vůči kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním noninferiorní. Lurasidon vykazoval malé zvýšení tělesné hmotnosti a indexu tělesné hmotnosti (průměr (SD) od výchozího stavu do 12. měsíce: 0,73 (3,36) kg, resp. 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>) v porovnání s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním (1,23 (4,56) kg, resp. 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>). Celkově měl lurasidon zanedbatelný vliv na tělesnou hmotnost a jiné metabolické parametry včetně hladin celkového cholesterolu, triacylglycerolů a glukózy.

V dlouhodobé studii bezpečnosti užívali klinicky stabilní pacienti lurasidon v dávkách 37-111 mg nebo risperidon 2-6 mg. V této studii byla míra relapsů za 12měsíční období 20 % u lurasidonu a 16 % u risperidonu. Rozdíl se blížil, avšak nedosáhl, statistické významnosti.

V dlouhodobém hodnocení určeném k vyhodnocení udržovacího účinku byla léčba lurasidonem účinnější než placebo v udržování příznaků pod kontrolou a oddálení relapsu schizofrenie. Pacienti, kteří prodělali akutní epizodu a byli klinicky stabilní na léčbě lurasidonem po dobu nejméně 12 týdnů, byli poté randomizováni dvojité zaslepeným způsobem tak, aby buď nadále užívali lurasidon, nebo placebo do doby, než zaznamenají relaps příznaků schizofrenie. Primární analýza času do relapsu, v níž pacienti, kteří vysadili léčbu bez relapsu, byli vytrženi v okamžiku vysazení, ukázala, že pacienti užívající lurasidon vykazují významně delší čas do relapsu ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (p=0,039).

Odhad pravděpodobnosti relapsu v 28. týdnu podle Kaplan-Meiera byl 42,2 % u lurasidonu a 51,2 % u placeba. Pravděpodobnost ukončení léčby z jakékoli příčiny v 28. týdnu byla 58,2 % u lurasidonu a 69,9 % u placeba (p=0,072).

### Pediatrická populace

#### *Schizofrenie*

Účinnost lurasidonu byla stanovena v 6týdenní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u dospívajících (13 až 17 let), kteří splnili kritéria DSM-IV-TR pro schizofrenii (n=326). Pacienti byli randomizováni k užívání jedné ze dvou fixních dávek lurasidonu (37 nebo 74 mg/den), nebo placeba.

Primárním nástrojem hodnocení používaným k hodnocení psychiatrických známek a příznaků byl dotazník PANSS. Klíčovým sekundárním nástrojem byl dotazník CGI-S.

V obou dávkových skupinách byl lurasidon v 6. týdnu lepší ve snižování skóre PANSS a CGI-S než placebo. V průměru dávka 74 mg/den neposkytla další přínos ve srovnání s dávkou 37 mg/den.

Výsledky primární účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4: Výsledky primární účinnosti (celkové skóre PANSS) – změna vůči výchozímu stavu do 6. týdne – MMRM pro studii schizofrenie u dospívajících D1050301: Analýza množiny se záměrem léčit (intent-to-treat)**

Statistika studie	Placebo	Dávka lurasidonu (a)	
		37 mg	74 mg
Studie D1050301	n=112	n=108	n=106
Výchozí průměr (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
LS průměrná změna (SE)	-10,5 (1,59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Rozdíl léčba vs. placebo			
Odhad (SE)	---	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-hodnota	---	0,0006	0,0008

n je počet pacientů na modelový odhad.

(a) p-hodnoty pro lurasidon oproti placebo byly upraveny pro vícenásobná srovnání.

Zlepšení skóre CGI-S v 6. týdnu se významně lišila od placebo pro léčebné skupiny s lurasidonom 74 mg/den ( $-0,42 \pm 0,130$ , upravené  $p = 0,0015$ ) i lurasidonom 37 mg/den ( $-0,47 \pm 0,130$ , upravené  $p = 0,0008$ ).

104týdenní prodloužená studie (studie D1050302) byla navržena k hodnocení dlouhodobé bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti flexibilně podávaného lurasidonu (18,5; 37; 55,5 nebo 74 mg/den) u pediatrických pacientů, kteří dokončili 6týdenní období léčby ve třech předcházejících studiích různých indikací. Níže jsou uvedeny pouze výsledky pro 271 pacientů se schizofrenií, kteří byli zařazeni ze studie D1050301. Z toho 186 pacientů (68,6 %) dokončilo 52 týdnů a 156 (57,6 %) pacientů dokončilo 104 týdnů flexibilního dávkování 18,5 až 74 mg/den lurasidonu.

U pacientů, kteří pokračovali ze studie D1050301, byla průměrná změna (95% IS) v celkovém skóre PANSS od výchozí hodnoty DB  $-26,5$  ( $-28,5$ ,  $-24,5$ ) ve 28. týdnu LOCF,  $-28,2$  ( $-30,2$ ,  $-26,2$ ) v 52. týdnu LOCF a  $-29,5$  ( $-31,8$ ,  $-27,3$ ) ve 104. týdnu LOCF / cílový parametr po OL, a průměrná změna (95% IS) z výchozího stavu OL byla  $-9,2$  ( $-11,1$ ,  $-7,2$ ) ve 28. týdnu LOCF,  $-10,8$  ( $-13,0$ ,  $-8,7$ ), v 52. týdnu LOCF a  $-12,2$  ( $-14,5$ ,  $-9,8$ ) v 104. týdnu LOCF / cílový parametr po OL.

### Bipolární deprese

Krátkodobá účinnost lurasidonu byla studována v 6týdenní multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u dětí a dospívajících pacientů (ve věku 10–17 let), kteří splňovali kritéria Diagnostického a statistického manuálu mentálních poruch, páté vydání (DSM-V) pro epizodu deprese spojené s bipolární poruchou typu I, s rychlým střídáním epizod (cyklováním) nebo bez něj a bez psychotických symptomů ( $n = 350$ ). Pacienti byli randomizováni pro podávání flexibilních dávek 18–74 mg lurasidonu jednou denně, nebo placebo.

Primární cílový parametr účinnosti byl definován jako průměrná změna od výchozího stavu do týdne 6 podle celkového skóre revidované škály pro hodnocení deprese u dětí (CDRS-R). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo skóre deprese podle celkového klinického dojmu – bipolární verze, závažnost onemocnění (CGI-BP-S). U těchto cílových parametrů byly u celkové hodnocené populace prokázány statisticky významné rozdíly ve prospěch lurasidonu oproti placebo počínaje týdnem 2. Ty byly zachovány při každé studijní návštěvě až do konce studie. U mladších pacientů (do 15 let) však nebyl splněn primární cílový parametr a klíčový sekundární parametr účinnosti. Průměrná změna LS adjustovaná na placebo (95% IS) od výchozího stavu do týdne 6 LOCF v celkovém skóre CDRS-R ve skupině s lurasidonom byla  $-1,8$  ( $-5,6$ ;  $2,0$ ) u pacientů ve věku 10 až 14 let a  $-8,6$  ( $-12,4$ ;  $-4,8$ ) u pacientů ve věku 15 až 17 let (tabulka 5).

Bezpečnostní profil lurasidonu u dětí zahrnutých do této krátkodobé studie je celkově v souladu s tím, co bylo pozorováno při léčbě dospělých v rámci schválené indikace. U pediatrických pacientů byly však pozorovány rozdíly v četnosti nejběžněji se vyskytujících nežádoucích účinků u nauzey (velmi časté), průjmu (časté) a snížené chuti k jídlu (časté) v porovnání s dospělými (časté, není známo a méně časté, v uvedeném pořadí).

**Tabulka 5: Pediatrická studie bipolární deprese: Celkové skóre revidované škály pro hodnocení deprese u dětí (CDRS-R) a skóre deprese podle celkového klinického dojmu – bipolární verze, závažnost onemocnění (CGI-BP-S) (deprese) – změna od výchozího stavu do týdne 6 – MMRM pro studii D1050326: Analýza množiny se záměrem léčit (intent-to-treat)**

Parametry	Statistika studie	Placebo	Dávka lurasidonu 18,5-74 mg (a) (b)
Primární cílový parametr: Celkové skóre CDRS-R		n=170	n=173
	Výchozí stav, průměrná hodnota (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Průměrná změna LS (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)

	Rozdíl léčba vs. placebo		
	Odhad (SE; 95% CI)	--	-5,7 (1,39; -8,4 až -3,0)
	p-hodnota	--	<0,0001
Klíčový sekundární cílový parametr: Skóre deprese dle CGI-BP-S		n=170	n=173
	Výchozí stav, průměrná hodnota (SD)	4,5	4,6
	Průměrná změna LS (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Rozdíl léčba vs. placebo		
	Odhad (SE; 95% CI)	--	-0,44 (0,112; -0,66 až -0,22)
	p-hodnota	--	<0,0001

n je počet osob.

(a) p-hodnoty pro lurasidon vs. placebo byly přizpůsobeny mnohonásobnému porovnávání.

(b) Dávky lurasidonu ve výši 18,5; 37; 55,5; 74 mg jsou ekvivalentní množství 20, 40, 60 a 80 mg lurasidon-hydrochloridu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Lurasidon dosahuje vrcholových sérových koncentrací za přibližně 1 až 3 hodiny.

Ve studii účinku stravy průměrná  $C_{max}$  vzrostla přibližně 2-3krát a AUC lurasidonu 1,5-2krát při podávání s jídlem v porovnání s hladinami pozorovanými při podávání nalačno.

### Distribuce

Po podání 37 mg lurasidonu byl průměrný přibližný zdánlivý distribuční objem 6 000 l. Lurasidon má vysokou vazbu (~99 %) na sérové proteiny.

### Biotransformace

Lurasidon je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP3A4. Hlavními biotransformačními drahami jsou oxidativní N-dealkylace, hydroxylace norbornanového kruhu a S-oxidace.

Lurasidon je metabolizován na dva aktivní metabolity (ID-14283 a ID-14326) a na dva neaktivní metabolity (ID-20219 a ID-20220). Lurasidon a jeho metabolity ID-14283, ID-14326, ID-20219 a ID-20220 představují přibližně 11,4 %, 4,1 %, 0,4 %, 24 %, resp. 11 % sérové radioaktivity.

CYP3A4 je hlavní enzym odpovědný za metabolismus aktivního metabolitu ID-14283. Jak lurasidon, tak jeho aktivní metabolit ID-14283 přispívají k farmakodynamickému účinku na dopaminergní a serotoninergní receptory.

Na základě studií *in vitro* lurasidon není substrátem enzymů CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP2E1.

*In vitro* lurasidon nevykazuje přímou ani slabou inhibici (přímou nebo časově závislou) ( $IC_{50} > 5,9 \mu\text{mol}$ ) enzymových systémů cytochromu P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4. Na základě této skutečnosti se neočekává vliv lurasidonu na farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty pro CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1. Pro použití léčivých přípravků, které jsou substrátem pro CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím, viz bod 4.5.

Lurasidon je *in vitro* substrátem efluxních transportérů P-gp a BCRP. Lurasidon nepodléhá aktivním

transportérům vychytávání OATP1B1 nebo OATP1B3.

Lurasidon je *in vitro* inhibitor P-gp, BCRP a OCT1 (viz bod 4.5). Na základě pozorování ze zkoušek *in vitro* se neočekává, že by lurasidon měl klinicky významný inhibiční potenciál na transportéry OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K nebo BSEP.

### Eliminace

Po podání lurasidonu byl poločas eliminace 20 až 40 hodin. Po perorálním podání radioaktivně označené dávky se přibližně 67 % vyloučilo stolicí a 19 % močí. Moč obsahovala většinou řadu metabolitů s minimálním vylučováním mateřské látky ledvinami.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lurasidonu je dávkově proporcionální v rámci rozpětí celkové denní dávky od 18,5 mg do 148 mg. Rovnovážných koncentrací lurasidonu je dosaženo během 7 dnů od zahájení jeho podávání.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Starší pacienti*

U zdravých subjektů  $\geq 65$  let byl shromážděn jen omezený rozsah údajů. Ze získaných dat vyplývá, že bylo dosaženo podobné expozice v porovnání se subjekty  $< 65$  let. Nicméně zvýšení expozice u starších pacientů lze očekávat u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

#### *Porucha funkce jater*

Sérové koncentrace lurasidonu se zvyšují u zdravých subjektů s poruchou funkce jater třídy A, B a C dle Childa a Pugh s 1,5-, 1,7-, resp. 3násobně zvýšenou expozicí.

#### *Porucha funkce ledvin*

Sérové koncentrace lurasidonu se zvyšují u zdravých subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin s 1,5-, 1,9-, resp. 2násobně zvýšenou expozicí. Pacienti s ESRD ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) nebyli zkoumáni.

#### *Pohlaví*

Farmakokinetika lurasidonu při farmakokinetické analýze populace u pacientů se schizofrenií nevykazovala žádné klinicky relevantní rozdíly mezi pohlavími.

#### *Rasa*

Farmakokinetika lurasidonu při farmakokinetické analýze populace u pacientů se schizofrenií nevykazovala žádné klinicky relevantní rozdíly. Bylo zjištěno, že Asijci měli 1,5násobně zvýšenou expozici lurasidonu ve srovnání s kavkazskou populací.

#### *Kouření*

Na základě studií *in vitro* využívajících lidských jaterních enzymů není lurasidon substrátem pro CYP1A2, kouření by proto nemělo mít vliv na farmakokinetiku lurasidonu.

#### *Pediatriká populace*

Farmakokinetické vlastnosti lurasidonu u pediatrických pacientů byly hodnoceny u 47 dětí ve věku 6-12 let a u 234 dospívajících ve věku 13-17 let. Lurasidon byl podáván ve formě lurasidon-hydrochloridu v denní dávce 20, 40, 80 a 120 mg (6-17 let) nebo 160 mg (pouze 10-17 let) po dobu až 42 dní. Nebyla zaznamenána zřejmá

souvislost mezi dosaženou koncentrací v séru a věkem nebo tělesnou hmotností. Farmakokinetika lurasidonu u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let byla obecně srovnatelná s farmakokinetikou pozorovanou u dospělých.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Hlavní zjištění ve studiích toxicity s opakovanými dávkami lurasidonu byly centrálně zprostředkované endokrinní změny, které byly výsledkem zvýšení prolaktinu v séru u potkanů, psů a opic. Vysoké hladiny sérového prolaktinu v dlouhodobých studiích s opakovanými dávkami u samic potkanů byly spojeny s účinky na kosti, adrenální žlázy a reprodukční tkáň. V dlouhodobé studii s opakovanými dávkami prováděné na psech byly vysoké sérové hladiny prolaktinu spojovány s účinky na reprodukční tkáň samců a samic.

U potkanů neměl lurasidon žádný účinek na samčí a samičí reprodukci při perorálních dávkách lurasidon-hydrochloridu 150, resp. 0,1 mg/kg/den nebo na časný embryonální vývoj při perorální dávce lurasidon-hydrochloridu 15 mg/kg/den.

Studie fertility u samic potkanů zjistila prodloužený estrální cyklus a opožděnou kopulaci při dávce lurasidon-hydrochloridu  $\geq 1,5$  mg/kg/den, zatímco kopulační a fertilitní indexy a počet žlutých tělísek, implantací a živých plodů poklesly při dávce lurasidon-hydrochloridu 150 mg/kg/den. Tyto účinky byly způsobeny hyperprolaktinemií po léčbě lurasidonom, která ovlivnila estrální cyklus a kopulační chování, dále udržení žlutého tělíška u samic potkanů, což vše vedlo k poklesu implantace a počtu živých plodů. Tyto účinky spojené s prolaktinem se pro lidskou reprodukci nepovažují za relevantní.

Jednorázová dávka lurasidon-hydrochloridu 10 mg/kg březím potkaním samicím vedla k fetální expozici. Ve studii s březími samicemi potkanů zaměřené na určení dávky způsobovala dávka lurasidon-hydrochloridu 150 mg/kg/den retardaci růstu plodu bez známek teratogenity. Lurasidon nebyl teratogenní u potkanů nebo králiků při expozici podobné nebo nižší, než je maximální doporučená dávka pro člověka (148 mg lurasidonu).

Při studiích definitivní toxicity u juvenilních potkanů nebyla zřejmá žádná zvýšená citlivost juvenilních zvířat na účinky související s lurasidonom ohledně tělesné hmotnosti, spotřeby potravin a klinických pozorování, ale byly zaznamenány podobné účinky jako u dospělých potkanů (zpoždění v růstu a vývoji a hyperprolaktinemie). Hyperaktivita, která byla patrná při  $\geq 3$  mg/kg/den během období po léčbě, byla rovněž hlášena u jiných antagonistů receptoru D2. Mírně nižší porodní hmotnosti a tělesné hmotnosti/přírůstky tělesné hmotnosti během postnatálního období byly zaznamenány u potomků juvenilních potkanů dříve léčených  $\geq 30$  mg/kg/den. Při hodnotě dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku 3 mg/kg/den byly expozice lurasidonu a většině metabolitů nižší než expozice dosažené při doporučené klinické dávce u dospívajících ve věku 13 let a více.

Lurasidon byl vylučován do mateřského mléka potkanů během laktace.

Lurasidon nebyl genotoxický v baterii testů. Ve studiích kancerogenity prováděných na myších a potkanech byly pozorovány tumory mammy a/nebo hypofýzy a s největší pravděpodobností jsou způsobeny zvýšenými hladinami prolaktinu v krvi. Tyto nálezy jsou časté u hlodavců léčených antipsychotickými přípravky s blokační aktivitou dopaminu D2 a považují se za specifické pro hlodavce.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol

Kukuřičný škrob

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Hypromelóza  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

*18,5 mg, 37 mg a 111 mg tablety*

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Karnaubský vosk

*74 mg a 148 mg tablety*

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Karnaubský vosk

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabička obsahuje 28 tablet v Al-Al blistrech.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Exeltis Czech s.r.o.  
Želetavská 1449/9  
140 00 Praha 4 – Michle  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

18,5 mg:	68/474/24-C
37 mg:	68/475/24-C
74 mg:	68/476/24-C
111 mg:	68/477/24-C
148 mg:	68/478/24-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. 6. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 6. 2025