ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20270177
Разрешение № BG/MA/MP - 725-77 / 27-07-2026
Одобрение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Луразидон Тева 37 mg филмирани таблетки
Lurasidone Teva 37 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа луразидонов хидрохлорид, еквивалентен на 37,2 mg луразидон (lurasidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, филмирани кръгли таблетки, с вдлъбнато релефно означение "LI" от едната страна, гладки от другата страна, с диаметър 8,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Луразидон Тева е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на 13 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Популация възрастни
Препоръчителната начална доза е 37 mg луразидон веднъж дневно. Не се налага титриране на началната доза. Лекарството е ефективно в дозов диапазон от 37 до 148 mg веднъж дневно. Повишаване на дозата трябва да се извършва въз основа на преценката на лекаря и наблюдавания клиничен отговор. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 148 mg.

При пациенти на доза, по-висока от 111 mg веднъж дневно, които са прекратили лечението за повече от 3 дни, лечението трябва да се възобнови отново с доза 111 mg веднъж дневно и впоследствие да се титрира възходящо до оптималната за тях доза. За всички останали дозировки лечението на пациентите може да се започне отново с предишните им дози, без необходимост от възходящо титриране.

Педиатрична популация
Препоръчителната начална доза е 37 mg луразидон веднъж дневно. Не се налага титриране на началната доза. Лекарството е ефективно в дозов диапазон от 37 mg до 74 mg веднъж дневно. Повишаване на дозата трябва да се извършва въз основа на преценката на лекаря и наблюдавания клиничен отговор. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 74 mg.
При деца луразидон трябва да се предписва от специалист по детска психиатрия.

Корекция на дозата поради взаимодействия
В комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4 се препоръчва начална доза 18,5 mg

луразидон, а максималната доза не трябва да надвишава 74 mg веднъж дневно. В комбинация със слаби и умерени индуктори на CYP3A4 може да се наложи корекция на дозата луразидон (вж. точка 4.5). За силни нхибитори и индуктори на CYP3A4 вижте точка 4.3.

Преминаване към други антипсихотични лекарствени продукти
Поради различните фармакодинамични и фармакокинетични профили на антипсихотичните лекарствени продукти е необходим надзор от лекар, когато преминаването към друг антипсихотичен продукт се счита за подходящо по медицински съображения.

Хора в старческа възраст
Препоръките за дозировката при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CrCl) ≥ 80 ml/min) са същите като при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, тъй като при пациентите в старческа възраст може да има намалена бъбречна функция, може да се наложи коригиране на дозировката в зависимост от състоянието на бъбречната им функция (вж. „Бъбречно увреждане“ по-долу).

Данните за хора в старческа възраст, лекувани с по-високи дози луразидон са ограничени. Липсват данни за хора в старческа възраст, лекувани със 148 mg луразидон. Изисква се повишено внимание при лечение на пациенти на възраст ≥65 години с по-високи дози луразидон.

Бъбречно увреждане
Не се налага корекция на дозата на луразидон при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен. При пациенти с умерено (CrCl ≥ 30 и < 50 ml/min), тежко бъбречно увреждане (CrCL >15 и < 30 ml/min) и терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) (CrCl < 15 ml/min), препоръчителната начална доза е 18,5 mg, а максималната доза не трябва да надвишава 74 mg веднъж дневно. Луразидон не трябва да се използва при пациенти с ТСББ, освен ако потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове. Ако се използва при ТСББ се препоръчва клинично мониториране.

Чернодробно увреждане
Не се налага адаптиране на дозата на луразидон при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен.
Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с умерено (клас B по Child-Pugh) и тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Препоръчителната начална доза е 18,5 mg. Максималната дневна доза при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен не трябва да надвишава 74 mg, а при пациенти с чернодробно увреждане в тежка степен не трябва да надвишава 37 mg веднъж дневно.

<u>Начин на приложение</u>

Луразидон Тева филмирани таблетки са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат веднъж дневно по време на хранене.
Очаква се експозицията на луразидон да бъде значително по-ниска, ако се приемат без храна в сравнение с приемането на таблетките по време на хранене (вж. точка 5.2).

Таблетките Луразидон Тева трябва да се поглъщат цели, за да не се усеща горчивият им вкус. Таблетките Луразидон Тева трябва да се приемат по едно и също време всеки ден, за да се подпомогне съблюдаването на режима на лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

вориконазол) и мощни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотично лечение, подобрението на клиничното състояние на пациентите може да отнеме няколко дни до няколко седмици. През този период пациентите трябва да се проследяват стриктно.

Суицидно поведение
Появата на суицидно поведение е присъща за психотичните заболявания и в някои случаи се съобщава непосредствено след започване или преминаване от една към друга антипсихотична терапия. Антипсихотичната терапия трябва да се съпътства от стриктно наблюдение на високорисковите пациенти.

Болест на Parkinson
Антипсихотичните лекарствени продукти могат да обострят наличните паркинсонови симптоми, ако се предписват на пациенти с болест на Parkinson. Ето защо лекарите трябва да преценяват рисковете и ползите при предписване на луразидон на пациенти с болест на Parkinson.

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)
Допаминовите рецепторни антагонисти се свързват с екстрапирамидни нежелани реакции, включително ригидност, тремор, масковидно лице, дистонии, изтичане на слюнка, приведена стойка и нарушена походка. В плацебо- контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с шизофрения е имало повишена поява на ЕПС след лечение с луразидон в сравнение с плацебо.

Тардивна дискинезия
Допаминовите рецепторни антагонисти се свързват с индуциране на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли прекратяване на приема на всички антипсихотици, включително луразидон.

Сърдечносъдови нарушения/удължаване на QT-интервала
Луразидон трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала, хипокалиемия, както и при едновременно приложение с други лекарствени продукти, за които се счита, че удължават QT-интервала.

Гърчове
Луразидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други заболявания, които могат да понижат прага за гърчове.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)
При приложение на луразидон се съобщавана за поява на невролептичен малигнен синдром, характеризиращ се с хипертермия, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност, променено съзнание и повишени нива на креатин фосфокиназа в серума. Допълнителните признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В такъв случай приемът на луразидон, трябва да се прекрати.

Пациенти в старческа възраст с деменция
Луразидон не е проучван при пациенти в старческа възраст с деменция.

Обща смъртност
В метаанализ на 17 контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани с други атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

оланзапин и кветиапин, е наблюдаван повишен риск от смъртност в сравнение с плацебо.

Мозъчно-съдов инцидент
В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при популация от пациенти с деменция е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при лечение с някои атипични антипсихотици, включително рисперидон, арипипразол и оланзапин. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Луразидон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст с деменция, които имат рискови фактори за инсулт.

Венозна тромбоемболия
При антипсихотичните лекарствени продукти са съобщавани случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ). Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечение с луразидон и да се вземат превантивни мерки.

Хиперпролактинемия
Луразидон повишава нивата на пролактин, тъй като е антагонист на допаминовите D2 рецептори. Пациентите трябва да бъдат консултирани и запознати с признаците и симптомите на повишен пролактин като гинекомастия, галакторея, аменорея и еректилна дисфункция. Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси медицинска помощ, ако получи някакви признаци и симптоми.

Наддаване на тегло
При употреба на атипични антипсихотици е наблюдавано наддаване на тегло. Препоръчва се клинично мониториране на теглото.

Хипергликемия
В клинични проучвания с луразидон са съобщавани редки случаи на нежелани реакции, свързани с нивото на глюкозата, напр. повишаване на глюкозата в кръвта. При пациенти с диабет и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет се препоръчва подходящо клинично мониториране.

Ортостатична хипотония/синкоп
Луразидон може да предизвика ортостатична хипотония, вероятно поради антагонистичното си действие спрямо α1-адренергичните рецептори. При пациенти, които са склонни към хипотония, трябва да се обмисли мониториране на ортостатичните жизнени показатели.

Взаимодействие със сок от грейпфрут
Приемането на сок от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон (вж. точка 4.5).

Серотонинов синдром
Съпътстващото приложение на луразидон и други серотонинергични средства като бупренорфин/опиоиди, МАО-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI) или трициклични антидепресанти може да доведе до серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.5).
Ако съпътстващо лечение с други серотонинергични средства е клинично обосновано се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и при повишаване на дозата.
Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичния статус, нестабилност на вегетативната нервна система, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. При съмнение за серотонинов синдром е необходимо да се обмисли понижаване на дозата или преустановяване на терапията – в зависимост от тежестта на

симптомите.

Луразидон Тева съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия
Като се имат предвид ефектите на луразидон предимно върху централната нервна система луразидон трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и с алкохол.

Препоръчва се повишено внимание при предписване на луразидон с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала, напр. антиаритмици от клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) и антиаритмици от клас III (напр. амиодарон, соталол), някои антихистамини, някои други антипсихотици и някои антималарийни средства (напр. мефлокин).

Луразидон Тева трябва да се използва с повишено внимание когато се прилага едновременно с други серотонинергични средства като бупренорфин/опиоиди, МАО-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) или трициклични антидепресанти, тъй като се увеличава рискът от възникване на серотонинов синдром – потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия
Едновременното приложение на луразидон и сок от грейпфрут не е оценявано. Сокът от грейпфрут инхибира CYP3A4 и може да повиши серумната концентрация на луразидон. Сокът от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с луразидон.

Възможност други лекарствени продукти да повлияят върху луразидон
Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фамакодиамичния си ефект чрез допаминовите и серотониновите рецептори. Луразидон и неговият активен метаболит ID-14283 се метаболизират основно чрез CYP3A4.

CYP3A4 инхибитори
Луразидон е противопоказан със силни инхибитори на CYP3A4 (например боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 инхибитор кетоконазол е довело до 9- и 6- кратно повишаване на експозицията на луразидон и неговия активен метаболит ID-14283.

Едновременното приложение на луразидон и позаконазол (силен инхибитор на CYP3A4) е довело до приблизително 4-5-кратно повишение на експозицията на луразидон. Наблюдаван е постоянен ефект на позаконазол върху експозицията на луразидон до 2-3 седмици след спирането на едновременното приложение с позаконазол.

Едновременното приложение на луразидон с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4 в умерена степен (напр. дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил) може да повиши експозицията на луразидон. Изчислено е, че умерените инхибитори на CYP3A4 водят до 2-5 кратно повишаване на експозицията CYP3A4 субстратите.

Едновременното приложение на луразидон с дилтиазем (лекарствена форма с бавно освобождаване), който е умерен CYP3A4 инхибитор, е довело до 2,2- и 2,4-кратно повишение на експозицията съответно на луразидон и ID-14283 (вж. точка 4.2). Употребата на лекарствена форма с незабавно освобождаване на дилтиазем може до доведе до по-голямо нарастване на

експозицията на луразидон.

CYP3A4 индуктори
Луразидон е противопоказан с мощни CYP3A4 индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на луразидон с мощния CYP3A4 индуктор рифампицин е довело до 6-кратно намаление на експозицията на луразидон.

Едновременното приложение на луразидон със слаби (напр. армодафинил, ампренавир, апрепитант, преднизон, руфинамид) или умерени (напр. бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) индуктори на CYP3A4 се очаква да доведе до <2-кратно намаляване на експозицията на луразидон по време на едновременното приложение и до 2 седмици след прекратяване на приема на слабите или умерени индуктори на CYP3A4.

Когато луразидон се прилага с мощни или умерени CYP3A4 индуктори е необходимо ефикасността му да се проследява с повишено внимание и може да се наложи адаптиране на дозата.

Транспортери
Луразидон е субстрат на P-gp и BCRP *in vitro* като значението на този факт *in vivo* е неясно. Едновременното приложение на луразидон с P-gp и BCRP инхибитори може да повиши експозицията на луразидон.

<u>Възможност луразидон да повлияе върху други лекарствени продукти</u>
Едновременното приложение на луразидон с мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4) е довело до < 1,5-кратно повишаване на експозицията на мидазолам. Препоръчва се мониториране когато луразидон се прилага едновременно със субстрати на CYP3A4, за които е известно, че имат тесен терапевтичен индекс (напр. астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, хинидин, бепридил или ерго алкалоиди [ерготамин, дихидроерготамин]).

Едновременното приложение на луразидон с дигоксин (субстрат на P-gp) не е довело до повишаване на експозицията на дигоксин, а само леко е повишило C_{max} (1,3 пъти), поради което се счита, че луразидон може да се прилага едновременно с дигоксин. Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксния транспортер P-gp и не може да се изключи клиничното значение на инхибирането на чревния P-gp. Едновременното приложение на P-gp субстрата дабигатран етексилат може да доведе до повишени плазмени концентрации на дабигатран.

Луразидон е *in vitro* инхибитор на ефлуксния транспортер BCRP и не може да се изключи клиничното значение на инхибирането на чревния BCRP. Едновременното приложение на BCRP субстрати може да доведе до повишение на плазмените концентрации на тези субстрати.

Едновременното приложение на луразидон с литий показва, че литият има клинично пренебрежими ефекти върху фармакокинетиката на луразидон, следователно не се налага адаптиране на дозата на луразидон при едновременно приложение с литий. Луразидон не повлиява концентрациите на лития.

Клинично проучване за лекарствени взаимодействия, изследващо ефекта на едновременното приложение на луразидон при пациенти, приемащи комбинирани перорални контрацептиви, включително норгестимат и етинилестрадиол, показва, че луразидон няма клинични или статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на контрацептивите или нивата на глобулина, свързващ половите хормони (Sex Hormone Binding Globuline, SHBG). Следователно, луразидон може да се прилага едновременно с перорални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на луразидон при бременни жени. Проучванията върху животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постналталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Луразидон не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако няма категорична необходимост.

Новородени с експозиция на антипсихотици (включително луразидон) по време на третия триместър са изложени на риск от поява на нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или абстинентни симптоми, които може да са разнообразни по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за превъзбудено състояние, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушено хранене. Следователно новородените трябва да се мониторират с повишено внимание.

Кърмене
Луразидон се екскретира в млякото при плъхове по време на лактация (вж. точка 5.3). Не е известно дали луразидон или метаболитите му се екскретират в кърмата. Кърмене при жени, получаващи луразидон, трябва да се обмисля само ако потенциалната полза от лечението оправдава потенциалния риск за детето.

Фертилитет
Проучванията върху животни показват много ефекти върху фертилитета, предимно свързани с повишаване на пролактина, които не се считат за значими за репродуктивните функции при хората (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Луразидон повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да са внимателни при работа с опасни машини, включително моторни превозни средства и велосипеди, докато се уверят, че луразидон не им влияе неблагоприятно (вж. точка 4.8).
По отношение на безопасността на движението по пътищата юношите, които може да не са навършили необходимата възраст, за да шофират, все пак могат да управляват велосипед.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Безопасността на луразидон е оценявана при дози на луразидон 18,5 mg - 148 mg в клинични проучвания при пациенти с шизофрения, лекувани в продължение на до 52 седмици и при постмаркетингово наблюдение. Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) (≥ 10%) са акатизия, гадене и инсомния.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид
Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) въз основа на сборни данни са показани по системо-органни класове и по-предпочитан термин в Таблица 1 по-долу. Честотата на съобщените НЛР в клиничните проучвания е представена в табличен вид по категория по честота. Прилагат се следните термини и категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при възрастни на базата на сборни данни

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Назофарингит		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Еозинофилия Левкопения	Неутропения****
Нарушения на имунната система		Свръхчувстви-телност			
Нарушения на метаболизма и храненето		Наддаване на тегло Намален апетит	Повишена кръвна захар Хипонатриемия		
Психични нарушения	Инсомния	Ажитация Тревожност Безпокойство	Кошмарни сънища Кататония Панически атаки	Суицидно поведение	Нарушение на съня****
Нарушения на нервната система	Акатизия	Сомнолентност* Паркинсони-зъм** Замаяност Дистония*** Дискинезия	Летаргия Дизартрия Тардивна дискинезия Синкоп Гърч	Невролепти-чен малигнен синдром (NMS) Мозъчно-съдов инцидент	
Нарушения на очите			Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж		
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Ангина пекторис Атриовентри-куларен блок първа степен Брадикардия		
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония Ортостатична хипотония Горещи вълни Повишено кръвно налягане		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария Повръщане Диспепсия Хиперсаливация Сухота в устата	Флатуленция Дисфагия Гастрит		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		Болка в горната част на корема Дискомфорт в стомаха			
Хепато-билиарни нарушения			Повишена аланин аминотрансфе-раза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Пруритус	Хиперхидроза	Ангиоедем	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба Мускулно-скелетна скованост	Ставна скованост Миалгия Болка във врата	Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишен серумен креатинин	Дизурия	Бъбречна недостатъч-ност	
Състояния, свързани с бременност-та, родовия и послеродовия период					Синдром на отнемане при новороденото (вж. 4.6)
Нарушения на възпроиз-водителната система и гърдата			Повишен пролактин в кръвта Еректилна дисфункция Аменорея Дисменорея	Болка в гърдите Галакторея	Уголемяване на гърдите****
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Нарушение на походката	Внезапна смърт	
Изследвания		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта			

*Сомнолентност включва термините за нежелани реакции: хиперсомния, хиперсомнолентност, седация и сомнолентност

**Паркинсонизъм включва термините за нежелани реакции: брадикинезия, ригидност с феномен на зъбчато колело, изтичане на слюнка, екстрапирамидно нарушение, хипокинезия, мускулна ригидност, паркинсонизъм, психомоторна ретардация и тремор

***Дистония включва термините за нежелани реакции: дистония, окулогирична криза, оромандибуларна дистония, спазъм на езика, тортиколис и тризмус.

****Нежелани лекарствени реакции, забелязани във фаза 2 и 3 контролирани и неконтролирани проучвания; въпреки това честотата на поява за тези НЛР е твърде ниска за определяне на честота.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при юноши

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Назофарингит Ринит Инфекция на горните дихателни пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения		
Нарушения на имунната система			Свръхчувстви-телност		
Ендокринни нарушения		Хиперпролакти-немия (включително повишен пролактин в кръвта)	Автоимунен тиреоидит Хиперандрогения Хипотиреоиди-зъм		
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит Повишен апетит	Хиперинсулине-мия		
Психични нарушения		Необичайни сънища Ажитация Тревожност Депресия Инсомния Психотично разстройство Шизофрения Напрегнатост	Агресия Апатия Състояние на обърканост Потиснато настроение Дисоциация Халюцинация (слухова) Халюцинация (визуална) Хомицидна идеация Импулсивно поведение Начална инсомния Намалено либидо Повишено либидо Безразличие Промени в психичното състояние Натрапливи мисли Панически атаки Психомоторна хиперактивност Безпокойство Нарушение на		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

			съня Суицидна идеация Терминална инсомния Необичайно мислене		
Нарушения на нервната система	Акатизия Главоболие Сомно-лентност*	Нарушено внимание Замаяност Дискинезия Дистония*** Паркинсонизъм**	Постурална замаяност Дисгеузия Хиперкинезия Нарушение на паметта Мигрена Парестезия Психомотор-на хиперактив-ност Синдром на неспокойните крака Тардивна дискинезия Тензионно главоболие		
Нарушения на очите			Нарушение на акомодацията Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			Хиперакузия		
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Палпитации Суправентри-куларни екстрасистоли		
Съдови нарушения			Ортостатична хипотония Хипертония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Орофарингеална болка Диспнея		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Констипация Сухота в устата Хиперсаливация Повръщане	Дискомфорт в корема Болка в горната част на корема Алтиализъм Диария Диспепсия Сухота на устните Зъбобол		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза	Алопеция Абнормен растеж на		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛ

			косата Обрив Уртикария		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна ригидност	Артралгия Стягане на мускулите Мускулно-скелетна скованост Миалгия Болка в крайниците Болка в челюстите		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Билирубинурия Дизурия Нарушено уриниране Полиурия Протеинурия Бъбречно нарушение		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция	Аменорея Болка в гърдите Нарушение на еякулацията Галакторея Гинекомастия Нередовна менструация Олигоменорея Сексуална дисфункция		
Вродени, фамилни и генетични нарушения			Синдром на Tourette		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Умора Раздразнителност	Втрисане Нарушение на походката Прилошаване Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето Пирексия		
Изследвания		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишен С-реактивен протеин Загуба на тегло Наддаване на тегло	Повишена аланин аминотранс-фераза Позитивиране на антитиреоидни антитела Повишена аспартат аминотранс-фераза		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

			Намалена алкална фосфатаза в кръвта Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишен холестерол в кръвта Повишена кръвна захар Повишен инсулин в кръвта Повишен тестостерон в кръвта Повишен тироид стимулиращ хормон в кръвта Повишени триглицериди в кръвта Скъсен PR-интервал на електрокардио-грамата Понижен хемоглобин Понижен липопротеин с висока плътност Понижен липопротеин с ниска плътност		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Умишлено предозиране		

*Сомнолентност включва следните нежелани реакции, наблюдавани при юноши: хиперсомния, седация и сомнолентност.

**Паркинсонизъм включва следните нежелани реакции, наблюдавани при юноши: ригидност с феномен на зъбчато колело, екстрапирамидно нарушение, хипокинезия, паркинсонизъм и тремор.

***Дистония включва следните нежелани реакции, наблюдавани при юноши: дистония, окулогирична криза и тортиколис.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Публикувани са постмаркетингови съобщения за клинично сериозни случаи на кожни и други реакции на свръхчувствителност във връзка с лечението с луразидон, включително някои съобщения за синдром на Stevens-Johnson.

Събития от интерес за класа

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС): в краткосрочните плацебо-контролирани проучвания при възрастни честотата на съобщаваните събития, свързани с ЕПС, с изключение на акатизия и

безпокойство, е 13,5% за пациентите, лекувани с луразидон, спрямо 5,8% за пациентите, получавали плацебо. Честотата на акатизията за пациентите, лекувани с луразидон, е 12,9% спрямо 3,0% за пациентите, получавали плацебо. В краткосрочното плацебо-контролирано проучване при юноши честотата на съобщаваните събития, свързани с ЕПС, с изключение на акатизия, е 5,1% за пациентите, лекувани с луразидон, спрямо 1,8% за пациентите, получавали плацебо. Честотата на акатизията за пациентите, лекувани с луразидон, е 8,9% спрямо 1,8% за пациентите, получавали плацебо.

Дистония: симптомите на дистония, продължителни абнормни контракции на мускулни групи, могат да се проявят при чувствителни лица в първите няколко дни от лечението. Симптомите на дистония включват: спазми на мускулите на врата, понякога прогресиращи до стягане на гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да възникнат при ниски дози, те се появяват по-често и с по-голяма тежест при по-високи концентрации и по-високи дози на антипсихотичните лекарствени продукти от първо поколение. По-висок риск за остра дистония се наблюдава при мъже и в по-младите възрастови групи.

Венозна тромбоемболия: при употреба на антипсихотични лекарства са съобщени случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза, с неизвестна честота.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Лечение при предозиране
Няма специфичен антидот на луразидон, затова трябва да се приложат подходящи поддържащи мерки и стриктното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяване на пациента.

Сърдечносъдовото мониториране трябва да започне веднага, включително непрекъснато електрокардиографско мониториране за възможни аритмии. Ако се прилага антиаритмична терапия, дизопирамид, прокаинамид и хинидин носят теоретичен риск от ефекти, свързани с удължаване на QT-интервала, в случаите когато се прилагат при пациенти с остро предозиране на луразидон. По подобен начин алфа-блокиращите свойства на бретилиум могат да се прибавят към тези на луразидон, водейки до проблемна хипотония.

Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да се лекуват с подходящи мерки. Не трябва да се използват адреналин и допамин, или други симпатикомиметици с бета-агонистично действие, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията в условията на индуцирана от луразидон алфа-блокада. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се прилагат антихолинергични лекарствени продукти.

Трябва да се обмисли извършване на стомашна промивка (след интубация, ако пациентът не е в съзнание) и приложение на активен въглен заедно с лаксатив.

Възможността за обнубилация, гърчове или дистонична реакция на главата и врата след предозиране могат да създадат риск за аспирация при индуцирано повръщане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, антипсихотици. АТС код: N05AE05

Механизъм на действие
Луразидон е селективен блокер на ефектите на допамина и моноамините. Луразидон се свързва здраво с допаминергичните D2- и серотонинергичните 5-HT2A и 5-HT7-рецептори с висок афинитет за свързване съответно 0,994, 0,47 и 0,495 nM. Той блокира и α2c-адренергичните рецептори и α2a-адренергичните рецептори с афинитет за свързване съответно 10,8 и 40,7 nM. Освен това луразидон показва парциален агонизъм спрямо 5HT-1A рецепторите с афинитет за свързване 6,38 nM. Луразидон не се свързва с хистаминергичните или мускариновите рецептори.

Механизмът на действие на второстепенния активен метаболит на луразидон ID-14283 е подобен на този на луразидон.

Дози луразидон от 9 до 74 mg, прилагани на здрави лица, са довели до дозозависимо намаляване на свързването на 11C-раклоприд, D2/D3-рецепторен лиганд, в *nucleus caudatus*, *putamen* и вентралния стриатум, установено чрез позитронно-емисионна томография.

Фармакодинамични ефекти
В основните проучвания за клинична ефикасност, луразидон е бил прилаган при дози от 37 до 148 mg.

Клинична ефикасност
Ефикасността на луразидон при лечение на шизофрения е демонстрирана в пет многоцентрови, плацебо-контролирани, двойнослепи, 6-седмични проучвания при пациенти, които са отговаряли на критериите за шизофрения в Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)). Дозите на луразидон, които са били различни в петте проучвания, са били в диапазон от 37 до 148 mg веднъж дневно. В краткосрочни проучвания първичната крайна точка за ефикасност е дефинирана като средната промяна от изходно ниво до Седмица 6 в общите резултати по скалата за Позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), валидирана многокомпонентна скала, съставена от пет фактора за оценка на позитивни симптоми, негативни симптоми, дезорганизирани мисли, неконтролирана враждебност/възбуда и безпокойство/депресия. Луразидон е демонстрирал по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо в проучванията фаза 3 (вж. Таблица 2). Луразидон е показал значително разделяне от плацебо още от Ден 4. В допълнение луразидон е имал по-добри резултати от плацебо по отношение на предварително дефинираната вторична крайна точка - скалата Клинично глобално впечатление - тежест (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S). Ефикасността също е била потвърдена във вторичен анализ на отговора на лечение (дефиниран като ≥ 30% понижение от изходно ниво на общия резултат по PANSS).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 3 Проучвания при шизофрения при възрастни: Общ скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми за шизофрения (PANSS) – промяна от изходно ниво до Седмица 6 – MMRM за проучвания D1050229, D1050231 и D1050233: Набор за анализ с намерение за лечение

Статистика на проучването	Плацебо	Луразидон в дози (б)				Активна контрола (а)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Проучване D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	--	--
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-17,0 (1,8)	-19,2 (1,7)	-23,4 (1,8)	-20,5 (1,8)	--	--
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-2,1 (2,5)	-6,4 (2,5)	-3,5 (2,5)	--	--
p-стойност	--	0,591	0,034	0,391	--	--
Проучване D1050231	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
Средна стойност на изходно ниво (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	--	97,9 (11,3)	--	96,3 (12,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-16,0 (2,1)	-25,7 (2,0)	--	-23,6 (2,1)	--	-28,7 (1,9)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	-9,7 (2,9)	--	-7,5 (3,0)	--	-12,6 (2,8)
p-стойност	--	0,002	--	0,022	--	<0,001
Проучване D1050233	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
Средна стойност на изходно ниво (SD)	96,6 (10,2)	--	97,7 (9,7)	--	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS средна промяна (вторична крайна точка)	-10,3 (1,8)	--	-22,2 (1,8)	--	-26,5 (1,8)	-27,8 (1,8)
Терапевтична разлика спрямо плацебо						
Изчисление (вторична крайна точка)	--	--	-11,9 (2,6)	--	-16,2 (2,5)	-17,5 (2,6)
p-стойност	--	--	<0,001	--	<0,001	<0,001

(а) Оланзапин 15 mg в проучване D1050231, кветиапин с удължено освобождаване (XR) 600 mg в проучване D1050233.
N е изчисление на броя на участниците на модел.
(б) p-стойностите за луразидон спрямо плацебо са били коригирани за множество сравнения. P-стойностите за оланзапин и кветиапин XR спрямо плацебо не са били коригирани.

При краткосрочни проучвания не е наблюдавана последователна корелация доза-отговор.

Ефикасността на луразидон за дългосрочно поддържащо лечение (от 37 до 148 mg луразидон веднъж дневно) е демонстрирана в 12-месечно изпитване за не по-малка ефикасност с кветиапин с удължено освобождаване (от 200 до 800 mg веднъж дневно). Луразидон е не по-малко ефикасен в сравнение с кветиапин с удължено освобождаване по отношение на времето до рецидив на шизофрения. При луразидон е наблюдавано слабо повишение от изходно ниво до Месец 12 на телесното тегло и индекса на телесна маса (средно (SD): 0,73 (3,36) kg и 0,28

(1,17) kg/m^2, съответно) в сравнение с кветиапин с удължено освобождаване (1,23 (4,56) kg и 0,45 (1,63) kg/m^2, съответно). Като цяло луразидон има пренебрежимо малък ефект върху теглото и други параметри на метаболизма, включително нивата на общ холестерол, триглицериди и глюкоза.

При дългосрочно проучване за безопасност клинично стабилни пациенти са били лекувани с 37–111 mg луразидон или респеридон 2–6 mg. При това проучване честотата на рецидиви за 12-месечен период е 20% за луразидон и 16% за респеридон. Тази разлика е близка и не е статистически значима.

При дългосрочни проучвания, предназначени за оценка на поддържащия ефект, луразидон е по-ефективен от плацебо за поддържане на контрола на симптомите и забавяне на рецидивите на шизофренията. След като са били лекувани за остри епизоди и стабилизирани за минимум 12 седмици с лоразидон, пациентите са рандомизирани двойно-сляпо на луразидон или плацебо, докато получат рецидив на симптомите на шизофренията. При първичния анализ на времето до поява на рецидив, при който участниците, които са прекратили участието си без рецидив, са били цензурирани към момента на прекратяване, пациентите приемали луразидон, са показали значително по-дълг период до рецидивирането на симптомите в сравнение с пациентите, приемали плацебо (p=0,039). Оценките по Kaplan-Meier за вероятността от рецидив на 28 седмица са 42,2% за луразидон и 51,2% за плацебо. Вероятността за прекратяване по всякакви причини на 28 седмица е 58,2% за луразидон и 69,9% за плацебо (p=0,072).

Педиатрична популация

Шизофрения

Ефикасността на луразидон е установена в 6-седмично рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо- контролирано проучване при юноши (на възраст 13 до 17 години), които отговарят на критериите по Диагностичен и статистически наръчник на психичните разстройства, четвърто издание, текстова редакция (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM-IV-TR) за шизофрения (N = 326). Пациентите са рандомизирани на една от двете фиксирани дози Луразидон Тева (37 или 74 mg/ден) или на плацебо.

Първичният инструмент за оценка, използван за оценяване на психичните признаци и симптоми, е PANSS. Ключовият вторичен инструмент е CGI-S.

В групите и на двете дози луразидон е имал по-добри резултати от плацебо по отношение на намаляване на скоровете по PANSS и CGI-S през Седмица 6. Като цяло дозата 74 mg/ден не предоставя допълнителна полза в сравнение с дозата 37 mg/ден.

Първичните резултати за ефикасност са представени в Таблица 4.

Таблица 4 Първичните резултати за ефикасност (общ скор по PANSS) – промяна от изходното ниво до Седмица 6 – MMRM за проучване D1050301 на шизофрения при юноши: Набор за анализ с намерение за лечение

Статистика на проучването	Плацебо	Доза луразидон (a)	
		37 mg	74 mg
Проучване D1050301	N=112	N=108	N=106
Средна стойност на изходното ниво (SD)	92,8 (11,08)	94,5 (10,97)	94,0 (11,12)
Средно изменение на LS (SE)	-10.5 (1.59)	-18,6 (1,59)	-18,3 (1,60)
Разлика в лечението спрямо плацебо			
Изчисление (SE)	--	-8,0 (2,21)	-7,7 (2,22)
p-стойност	--	0,0006	0,0008

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

N е изчисление на броя на участниците на модел.
(а) p-стойностите за луразидон спрямо плацебо са били коригирани за множество сравнения.

Подобренията в скоровете по CGI-S в Седмица 6 за терапевтичните групи както на луразидон 74 mg/ден (-0,42 ± 0,130, коригирана стойност на p = 0,0015), така и на луразидон 37 mg/ден (-0,47 ± 0,130, коригирана стойност на p = 0,0008), са значително различаващи се от тези при плацебо.

104-седмично продължение на проучването (проучване D1050302) е предназначено за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефективност на променливи дози луразидон (18,5; 37; 55,5 или 74 mg/ден) при педиатрични пациенти, които са завършили 6-седмичен терапевтичен период в три предходни проучвания за различни показания. По-долу са представени резултатите само за 271 участници с шизофрения, които са се записали от проучване D1050301. От тях 186 участници (68,6%) са завършили 52 седмици, а 156 (57,6%) участници – 104 седмици гъвкаво дозиране с луразидон 18,5 до 74 mg/ден.

За участниците, продължили от D1050301, средната стойност (95% ДИ) на общия скор по PANSS от базата данни на изходното ниво е -26,5 (-28,5; -24,5) с LOCF в Седмица 28, -28,2 (-30,2; -26,2) с LOCF в Седмица 52 и -29,5 (-31,8; -27,3) с LOCF/крайна точка след откритата фаза на проучването в Седмица 104, а средното изменение (95% ДИ) от изходното ниво на откритата фаза на проучването е съответно -9,2 (-11,1; -7,2) с LOCF в Седмица 28, -10,8 (-13,0; -8,7) с LOCF в Седмица 52 и -12,2 (-14,5; -9,8) с LOCF/крайна точка след откритата фаза на проучването в Седмица 104.

Биполярна депресия

Краткосрочната ефикасност на луразидон е проучвана в 6-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти деца и юноши (на възраст 10-17 години), които отговарят на критериите по Диагностичен и статистически наръчник на психичните разстройства, пето издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; DSM-V) за голям депресивен епизод, свързан с биполярно разстройство тип I със или без бърза цикличност и без психотични характеристики (N = 350). Пациентите са рандомизирани на гъвкаво дозиран луразидон 18 – 74 mg веднъж дневно или на плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност е дефинирана като средно изменение от изходното ниво до седмица 6 на общия скор по Скалата за оценка на депресия при деца, редактирана (Children's Depression Rating Scale, Revised; CDRS-R). Ключовата вторична крайна точка е скорът за депресия по скалата за Глобално клинично впечатление - Биполярна версия, Тежест на заболяването (Clinical Global Impression – Bipolar Version, Severity of Illness, CGI-BP-S). За тези крайни точки са показани статистически значими разлики в полза на луразидон спрямо плацебо за цялата проучвана популация, като се започва от седмица 2 и се поддържат на всяка визита в хода на проучването до края на проучването. Първичната и ключовата вторична крайна точка за ефикасност обаче не са постигнати при по-младите пациенти (на възраст под 15 години). Коригираното за плацебо изменение на средната стойност на най-малките квадрати (Least Squares, LS) при 95% доверителен интервал (ДИ) с Екстраполация на последните резултати (Last-Observation-Carried-Forward, LOCF) от изходното ниво до седмица 6 за общия скор по CDRS-R в групата на луразидон е -1,8 (-5,6; 2,0) при участниците на възраст от 10 до 14 години и -8,6 (-12,4; -4,8) при участниците на възраст от 15 до 17 години (Таблица 5).

Профилът на безопасност на луразидон при децата, включени в това краткосрочно проучване, като цяло съответства на наблюдавания при лечението на възрастни с утвърдената индикация, но са наблюдавани разлики в честотата на най-често възникналите нежелани реакции при педиатричните пациенти като гадене (в категория по честота „много чести“), диария (в категория по честота „чести“) и понижен апетит (в категория по честота „чести“) в сравнение с при възрастните (съответно в категории по честота: “чести“, „с неизвестна честота“ и „нечести“).

Таблица 5 Педиатрично проучване за биполярна депресия: Общ скор по Скалата за оценка на депресия при деца, редактирана (CDRS-R) и скор за депресията (Депресия) по скалата за Глобално клинично впечатление – Биполярна версия, Тежест на заболяването (CGI-BP-S) – промяна от изходното ниво до седмица 6 – Смесен модел с многократни измервания (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) за проучването D1050326: Набор за анализ с намерение за лечение

Параметри	Статистика на проучването	Плацебо	Доза луразидон 18,5 – 74 mg (а) (б)
Първична крайна точка: Общ скор по CDRS-R		N=170	N=173
	Средна стойност на изходното ниво (SD)	58,6 (8,26)	59,2 (8,24)
	Средно изменение на LS (SE)	-15,3 (1,08)	-21,0 (1,06)
	Разлика в лечението спрямо плацебо		
	Изчисление (SE; 95% CI)	--	-5,7 (1,39; от -8,4 до -3.0)
	p-стойност	--	<0,0001
Ключова вторична крайна точка: Скор за депресия по CGI-BP-S		N=170	N=173
	Средна стойност на изходното ниво (SD)	4,5	4,6
	Средно изменение на LS (SE)	-1,05 (0,087)	-1,49 (0,085)
	Разлика в лечението спрямо плацебо		
	Изчисление (SE; 95% CI)	--	-0,44 (0,112; от -0,66 до -0,22)
	p-стойност	--	<0,0001

N е броят на участниците.
(а) p-стойностите на луразидон спрямо плацебо са коригирани за множество сравнения.
(б) Дозите луразидон 18,5; 37; 55,5 и 74 mg са еквивалентни на луразидон хидрохлорид с количество съответно 20, 40, 60 и 80 mg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Луразидон достига пикови концентрации в серума след приблизително 1-3 часа.

В едно проучване за ефекта на храната средните стойности на C_{max} и AUC на луразидон са се повишили съответно приблизително 2-3 пъти и 1,5-2 пъти при прилагане с храна, в сравнение с нивата, наблюдавани при прием на гладно.

Разпределение
След приложението на 37 mg луразидон среднят приблизителен привиден обем на разпределение е 6000 l. Луразидон се свързва във висока степен (~99%) със серумните протеини.

Биотрансформация
Луразидон се метаболизира основно чрез CYP3A4. Основните пътища на биотрансформация са оксидативно N-деалкилиране, хидроксилиране на норборненов пръстен и S-окисление.

Луразидон се метаболизира до два активни метаболити (ID-14283 и ID-14326) и два неактивни метаболити (ID-20219 и ID-20220). Луразидон и неговите метаболити ID-14283, ID-14326, ID-20219 и ID-20220 отговарят съответно на приблизително 11,4, 4,1, 0,4, 24 и 11% от серумната радиоактивност.

CYP3A4 е главният ензим, отговорен за метаболизма на активния метаболит ID-14283.

Луразидон и неговия активен метаболит ID-14283 осъществяват фармакодинамичния си ефект чрез допаминергичните и серотониновите рецептори.

Въз основа на *in vitro* проучвания луразидон не е субстрат на ензимите CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1.

In vitro луразидон не показва директно или слабо инхибиране (директно или зависимо от времето) (IC50>5,9 μM) на изоензимите цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. На базата на тези данни не се очаква луразидон да повлиява фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрат на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. За приложението на лекарствени продукти с тесен терапевтичен диапазон, които са субстрат на CYP3A4, вижте точка 4.5.

Луразидон е *in vitro* субстрат на ефлуксните транспортери P-gp и BCRP. Луразидон не подлежи на транспорт чрез активно захващане на OATP1B1 или OATP1B3.

Луразидон е инхибитор на P-gp, BCRP и OCT1 *in vitro* (вж. точка 4.5). Не се очаква луразидон да има клинично значим инхибиторен потенциал върху транспортерите P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K или BSEP на базата на *in vitro* данни.

<u>Елиминиране</u>
След приложение на луразидон елиминационният полуживот е 20-40 часа. След перорално приложение на радиоизотопно маркирана доза, приблизително 67% от дозата са били възстановени в екскрементите и 19% - в урината. Урината е съдържала най-вече множество метаболити с минимална бъбречна екскреция на изходното съединение.

<u>Линейност/нелинейност</u>
Фармакокинетиката на луразидон е дозопропорционална в рамките на диапазон на обща дневна доза от 18,5 mg до 148 mg. Концентрации на луразидон в стационарно състояние се достигат в рамките на 7 дни след започване на приема на луразидон.

<u>Фармакокинетика при специални групи пациенти</u>

Хора в старческа възраст
Събрани са ограничени данни при участници без шизофрения на възраст ≥ 65 години. От събраните данни е получена подобна експозиция в сравнение с участниците на възраст < 65 години. Въпреки това, се очаква увеличение на експозицията при пациенти в старческа възраст, ако имат нарушена бъбречна или чернодробна функция.

Чернодробно увреждане
Серумните концентрации на луразидон са повишени при участници без шизофрения с чернодробно увреждане клас A, B и C по Child-Pugh с увеличена съответно 1,5-, 1,7- и 3-кратно експозиция.

Бъбречно увреждане
Серумните концентрации на луразидон са повишени при участници без шизофрения с бъбречно увреждане в лека, умерена и тежка степен, с увеличена съответно 1,5, 1,9 и 2,0-кратно експозиция. Участници с ТСББ (CrCl < 15 ml/min) не са изследвани.

Пол
Не е имало клинично значими разлики между половете във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения.

Раса
Не е имало клинично значими разлики във фармакокинетиката на луразидон във фармакокинетичния популационен анализ при пациенти с шизофрения. Отбелязва се, че пациентите от азиатски произход са имали 1,5-кратно повишена експозиция на луразидон в

сравнение с пациенти от европеидната раса.

Тютюнопушене
Въз основа на *in vitro* проучвания, използващи човешки чернодробни ензими, луразидон не е субстрат за CYP1A2; поради това, тютюнопушенето не би следвало да има ефект върху фармакокинетиката на луразидон.

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти е била оценена при 47 деца на възраст 6-12 години и 234 юноши на възраст 13-17 години. Луразидон е прилаган като луразидонов хидрохлорид при дневни дози от 20, 40, 80, 120 mg (6-17 години) или 160 mg (10-17 години) за до 42 дни. Не е имало ясна корелация между получената серумна експозиция и възрастта или телесното тегло. Фармакокинетиката на луразидон при педиатрични пациенти на възраст 6–17 години като цяло е била сравнима с тази, наблюдавана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Основните находки в проучвания за токсичност при многократно прилагане на луразидон са били централно-медиирани ендокринни промени, получаващи се в резултат на повишените нива на пролактин в серума при плъхове, кучета и маймуни. Високите серумни нива на пролактин в дългосрочните проучвания с многократно прилагане при женски плъхове са били свързани с ефекти върху костите, надбъбречните жлези и репродуктивните тъкани. В едно дългосрочно проучване с многократно прилагане при кучета, високите серумни нива на пролактин са били свързани с ефекти върху мъжките и женски репродуктивни тъкани.

При плъхове луразидон не е имал ефект върху репродукцията при мъжки и женски индивиди при перорални дози от съответно 150 и 0,1 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, или върху ранното развитие на ембриона при перорална доза от 15 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид.

Проучване за фертилитета при женски плъхове е довело до удължен еструс и забавена копулация при ≥ 1,5 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид, докато индексите за копулация и фертилитет, както и броят на *corpora lutea*, имплантациите и живите фетуси са намалели при 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид. Тези ефекти са се дължали на хиперпролактинемията след третиране с луразидон, влияеща върху еструса и копулативното поведение, както и върху поддържането на *corpus luteum* на женските плъхове, водещо до намаление на имплантацията и на броя на живите фетуси. Тези ефекти, свързани с пролактин, не се считат за приложими по отношение на репродукцията при хора.

Единична доза от 10 mg/kg луразидонов хидрохлорид при бременни плъхове е довела до експозиция на плода. В едно проучване за установяване на дозовия интервал при бременни плъхове, 150 mg/kg/ден луразидонов хидрохлорид са причинили забавяне на растежа на плода без признаци на тератогенност. Луразидон не е бил тератогенен при плъхове или зайци при експозиция подобна на или по-малка от максималната препоръчителна доза при хора (148 mg луразидон).

В проучване на дефинитивната токсичност при ювенилни плъхове не се забелязва повишена чувствителност на ювенилните животни към свързани с луразидон ефекти върху телесното тегло, консумацията на храна и клиничните наблюдения, но са наблюдавани ефекти, подобни на тези при възрастни плъхове (забавяне на растежа и развитието и хиперпролактинемия). Съобщава се и за хиперактивност, която се наблюдава при ≥ 3 mg/kg/ден от други антагонисти на D2-рецепторите по време на периода след лечението. При потомството на ювенилни плъхове, лекувани преди това с ≥ 30 mg/kg/ден, се наблюдават малко по-ниско тегло при раждане и телесно тегло/повишаване на телесното тегло през постнаталния период. При NOAEL 3 mg/kg/ден експозициите на луразидон и повечето метаболити са по-ниски от

достигнатите при препоръчителната клинична доза при юноши на възраст на и над 13 години.

Луразидон се екскретира в млякото на плъхове по време на лактация.

Луразидон не е бил генотоксичен в серия от тестове. Наблюдавани са тумори на млечната жлеза и/или хипофизата в проучванията за канцерогенност при мишки и плъхове, като най-вероятно те се дължат на повишените нива на пролактин в кръвта. Тези находки са чести при гризачи, третирани с антипсихотични лекарствени продукти с допамин D2 блокиращо действие, и се считат за специфични за гризачите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Микрокристална целулоза (E460)
Манитол (E421)
Хипромелоза 2910 (E464)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка на таблетката
Хипромелоза 2910 (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 8 000 (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистери и перфорирани еднодозови блистери, опаковани в картонени кутии. Опаковки от 28 или 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20240174

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.07.2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.06.2026