# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

**UYARI: DEMANS İLE İLİŞKİLİ PSİKOZU OLAN YAŞLI HASTALARDA ARTAN MORTALİTE VE İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ VE DAVRANIŞLARI**

**Demans ile ilişkili psikozu olan yaşlı hastalarda artan mortalite**
Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastalarda ölüm riski artmaktadır. LUİGON demansa bağlı psikozu olan hastaların tedavisi için onaylanmamıştır.

**İntihar düşünceleri ve davranışları**
Antidepresanlar, kısa süreli çalışmalarda çocuklarda ve genç yetişkinlerde intihar düşüncesi ve davranışı riskini artırmıştır. Antidepresanla tedavi edilen tüm hastaları klinik kötüleşme ile intihar düşünceleri ve davranışlarının ortaya çıkması açısından yakından izleyin.

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

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
LUİGON 120 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
**Etkin madde:**
Lurasidon hidroklorür (111,7 mg lurasidona eşdeğer) 120 mg

**Yardımcı maddeler:**
Kroskarmelloz sodyum 54 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Beyaz veya hemen hemen beyaz renkte oval film kaplı tabletler

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar
LUİGON,
- Yetişkin hastalarda şizofreni tedavisinde,
- Bipolar I bozukluk (bipolar depresyon) ile ilişkili majör depresif epizodlu yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak,
- Bipolar I bozukluk (bipolar depresyon) ile ilişkili majör depresif epizodlu yetişkin hastalarda lityum veya valproat ile ek tedavide endikedir.
- Bipolar bozukluk ilişkili mani tedavisinde etkililiğine dair yeterli veri yoktur.

**4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Şizofreni:

*Yetişkinler:* LUİGON'un tavsiye edilen başlangıç dozu, günde bir defa 40 mg'dır. Başlangıç doz titrasyonu gerekmemektedir. Etkili doz aralığı, günde bir defa 40 mg - 160 mg'dır. Doz artırımı, hekim kararı ve gözlenen klinik yanıta göre yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 160 mg'ı geçmemelidir.

Bipolar I bozukluk ile ilişkili depresif epizodlar:

*Yetişkinler:* LUİGON'un tavsiye edilen başlangıç dozu, monoterapi olarak ya da lityum veya valproat ile ek tedavi olarak günde bir defa 20 mg'dır. Başlangıç doz titrasyonu gerekmemektedir. LUİGON'un, monoterapi olarak ya da lityum veya valproat ile ek tedavi olarak günde bir defa 20 mg - 120 mg doz aralığında etkili olduğu gösterilmiştir. Monoterapi olarak ya da lityum veya valproat ile ek tedavi olarak önerilen maksimum doz günde bir defa 120 mg'dır.

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

**Uygulama şekli:**
LUİGON film kaplı tabletler yemekle birlikte günde bir defa oral olarak alınmalıdır. LUİGON tabletler her gün aynı zamanda alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:**
Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda, lurasidon doz ayarlanması gerekmez.

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

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

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

**Pediyatrik popülasyon:**
Ledason 120 mg film kaplı tabletin pediyatrik kullanımı yoktur.

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

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

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

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

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**
Antipsikotik tedavisi süresince hastanın klinik durumundaki iyileşme birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Hastalar bu periyot süresince yakından izlenmelidir.

| |
|---|
| Konvansiyonel ve atipik antipisikotik ilaçlar demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. |

<u>İlacın suistimali ve bağımlılık:</u>

Kontrollü madde:
Lurasidon kontrollü madde değildir.

Suistimal:
Lurasidonun insanlarda kötüye kullanım veya fiziksel bağımlılık potansiyeli veya tolerans oluşturma özelliği sistematik olarak incelenmemiştir. Lurasidon ile yapılan klinik çalışmalar ilaç arama davranışına yönelik herhangi bir eğilim ortaya koymamış olsa da, bu gözlemler sistematik değildir ve CNS-aktif bir ilacın piyasaya sürüldükten sonra ne ölçüde kötüye kullanılacağını, amacından saptırılacağını ve/veya suistimal edileceğini tahmin etmek mümkün değildir. Hastalar ilaç kötüye kullanımı öyküsü açısından dikkatle değerlendirilmeli ve bu hastalar lurasidonun kötüye kullanımı veya suistimali belirtileri (ör. tolerans gelişimi, ilaç arama davranışı, doz artışı) açısından dikkatle gözlenmelidir.

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

Pediyatrik ve genç yetişkin hastalarda intihar düşünceleri ve davranışları:
Yaklaşık 77.000 yetişkin ve 4.400'den fazla pediyatrik hasta ile yapılan plasebo kontrollü antidepresan ilaç (SSRI'lar ve diğer antidepresan sınıfları) çalışmalarının birleştirilmiş analizlerinde, pediyatrik ve genç yetişkin hastalarda intihar düşünceleri ve davranışlarının insidansı, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla antidepresan ile tedavi edilen hastalarda

daha yüksek bulunmuştur. Tedavi edilen 1000 hasta başına intihar düşüncesi ve davranışı vakalarının sayısındaki ilaç-plasebo farklılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Pediyatrik çalışmaların herhangi birinde intihar meydana gelmemiştir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda intihar vakaları görülmüş, ancak sayısı antidepresan ilaçların intihar üzerindeki etkisi hakkında bir sonuca varmak için yeterli olmamıştır.

Tablo 1: Pediyatrik ve yetişkin hastalarda antidepresanların birleştirilmiş plasebo kontrollü çalışmalarında intihar düşüncesi veya davranışı vakalarının sayısına ilişkin risk farklılıkları

| **Yaş Aralığı** | **Tedavi edilen 1000 hasta başına intihar düşüncesi veya davranışı görülen hasta sayısında ilaç-plasebo farkı** |
|---|---|
| | Plaseboya kıyasla artış |
| <18 | 14 hasta daha fazla |
| 18-24 | 5 hasta daha fazla |
| | Plaseboya kıyasla azalma |
| 25-64 | 1 hasta daha az |
| ≥65 | 6 hasta daha az |

Pediyatrik ve genç yetişkin hastalarda intihar düşünceleri ve davranışları riskinin, daha uzun yani dört aydan fazla süreli kullanımda da devam edip etmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, MDD'li yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü idame çalışmalarında antidepresanların depresyonun tekrarlamasını geciktirdiğine dair önemli kanıtlar vardır.

Antidepresanla tedavi edilen tüm hastalar, özellikle ilaç tedavisinin ilk birkaç ayında ve dozaj değişiklikleri sırasında klinik kötüleşme ve intihar düşünceleri ve davranışlarının ortaya çıkması açısından izlenmelidir. Hastaların aile üyelerine veya bakıcılarına davranış değişikliklerini izlemeleri ve durumu hekime bildirmeleri konusunda bilgi verilmelidir. Depresyonu sürekli olarak kötüleşen veya ani intihar düşünceleri veya davranışları gösteren hastalarda, muhtemelen lurasidonun kesilmesi de dahil olmak üzere, terapötik rejimin değiştirilmesi düşünülmelidir.

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

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

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

Tardif diskinezi, antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda gelişebilen, potansiyel olarak reverzibl olmayan, istemsiz diskinetik hareketlerin görüldüğü bir sendromdur. Sendromun prevalansı, özellikle yaşlı kadınlar olmak üzere yaşlılar arasında en yüksek gibi görünse de,

antipsikotik tedavinin başlangıcında hangi hastaların sendrom geliştirme olasılığının yüksek olduğunu öngörmek için prevalans tahminlerine başvurmak mümkün değildir. Antipsikotik tıbbi ürünlerin tardif diskineziye neden olma potansiyelleri açısından farklılık gösterip göstermediği bilinmemektedir.

Tedavi süresi ve hastaya uygulanan antipsikotik ilaçların toplam kümülatif dozu arttıkça tardif diskinezi gelişme riskinin ve bunun irreverzibl hale gelme olasılığının arttığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, sendrom, çok daha az yaygın olmakla birlikte, düşük dozlarda nispeten kısa tedavi dönemlerinden sonra gelişebilir veya tedavinin kesilmesinden sonra bile ortaya çıkabilir.

Antipsikotik tedavi kesildiğinde sendrom kısmen veya tamamen düzelebilmektedir. Ancak antipsikotik tedavinin kendisi, sendromun belirti ve semptomlarını tamamen veya kısmen bastırabilir ve dolayısıyla altta yatan süreci maskeleyebilir. Semptomatik baskılamanın sendromun uzun dönemli seyrine olan etkisi bilinmemektedir.

Bu hususlar göz önüne alındığında, lurasidon tardif diskinezi oluşumunu en aza indirecek şekilde reçete edilmelidir. Kronik antipsikotik tedavi genellikle (1) antipsikotik ilaçlara yanıt verdiği bilinen ve (2) alternatif, eşit derecede etkili, ancak potansiyel olarak daha az zararlı tedavilerin mevcut veya uygun olmadığı kronik bir hastalığı olan hastalar için düşünülmelidir. Kronik tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda, yeterli klinik yanıt sağlayan en küçük doz ve en kısa tedavi süresi hedeflenmelidir. Tedaviye devam etme ihtiyacı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Lurasidon kullanan bir hastada tardif diskinezi belirti ve semptomlarının ortaya çıkması durumunda ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Ancak bazı hastalarda sendromun varlığına rağmen lurasidon tedavisine ihtiyaç duyulabilir.

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

Nöbet:
Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, lurasidon da nöbet öyküsü olan veya Alzheimer tipi demans gibi nöbet eşiğini düşüren durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nöbet eşiğini düşüren durumlar 65 yaş ve üzeri hastalarda daha sık görülebilir.

*Şizofreni*
Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarında, lurasidon ile tedavi edilen hastaların %0,1'inde (2/1508), plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,1'ine (1/708) kıyasla nöbetler/konvülsiyonlar meydana gelmiştir.

*Bipolar depresyon*

*Monoterapi*
Yetişkin ve pediyatrik hastalarla yapılan 6 haftalık, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmalarında hiçbir hastada nöbet/konvülsiyon görülmemiştir.

*Lityum veya valproat ile ek tedavi*
Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında hiçbir hastada nöbet/konvülsiyon görülmemiştir.

Düşme:
Lurasidon somnolans, postüral hipotansiyon, motor ve duyusal instabiliteye neden olduğu için düşmeye ve dolayısıyla kırıklara veya diğer yaralanmalara yol açabilir. Bu etkileri şiddetlendirebilecek hastalıkları, durumları veya ilaçları olan hastalar için antipsikotik tedaviye başlarken ve uzun süreli antipsikotik tedavi gören hastalar için ise tekrardan düşme riski değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Nöroleptik malign sendrom:
Lurasidon dahil olmak üzere antipsikotik ilaçların uygulanmasıyla ilişkili olarak bazen Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) olarak da adlandırılan potansiyel olarak ölümcül bir semptom kompleksi bildirilmiştir. NMS'nin klinik bulguları hiperpireksi, kas sertliği, mental durum değişikliği ve otonomik instabilitedir. Diğer belirtiler arasında yüksek kreatin fosfokinaz, miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir.

NMS şüphesi halinde, lurasidon derhal kesilmeli ve yoğun semptomatik tedavi uygulanmalı ve hasta gözlemlenmelidir.

Demanslı yaşlı hastalar:
Lurasidon, demanslı yaşlı hastalarda çalışılmamıştır.

Demansa bağlı psikozu olan ve antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen yaşlı hastalarda ölüm riski artmaktadır. Çoğunlukla atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalarda yapılan 17 plasebo kontrollü çalışmanın (ortalama süre 10 hafta) analizleri, ilaçla tedavi edilen hastalarda ölüm riskinin, plasebo ile tedavi edilen hastaların ölüm riskinin 1,6 ila 1,7 katı arasında olduğunu ortaya koymuştur. On haftalık tipik bir kontrollü çalışma süresince, ilaçla tedavi edilen hastalarda ölüm oranı yaklaşık %4,5 iken, plasebo grubunda bu oran yaklaşık %2,6'dır. Ölüm nedenleri çeşitlilik göstermiş olsa da, ölümlerin çoğunun kardiyovasküler (ör. kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyöz (ör. pnömoni) olduğu görülmüştür. Lurasidon demansa bağlı psikozu olan hastaların tedavisi için onaylı değildir.

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

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

Demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastalarda inme dahil serebrovasküler advers reaksiyonlar:
Demanslı yaşlı bireylerde risperidon, aripiprazol ve olanzapin ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilen bireylere kıyasla ölüm dahil serebrovasküler advers reaksiyonların (serebrovasküler olaylar ve geçici iskemik ataklar) insidansı daha yüksektir. lurasidon demansa bağlı psikozu olan hastaların tedavisi için onaylı değildir.

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

Hiperprolaktinemi:
Dopamin D2 reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, lurasidon prolaktin seviyelerini yükseltir.
Hastalar, jinekomasti, galaktore, amenore ve erektil disfonksiyon gibi yükselmiş prolaktinin belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar herhangi bir belirti ve semptom görüldüğünde tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Hiperprolaktinemi hipotalamik GnRH'yi baskılayarak hipofizden gonadotropin salgılanmasının azalmasına neden olabilir. Bu da hem kadın hem de erkek hastalarda gonadal steroidogenezi olumsuz etkileyerek üreme fonksiyonunu inhibe edebilir. Prolaktini yükselten bileşiklerle galaktore, amenore, jinekomasti ve impotans bildirilmiştir. Uzun süreli hiperprolaktinemi, hipogonadizmle birlikte görüldüğünde hem kadın hem de erkek hastalarda kemik yoğunluğunun azalmasına yol açabilir.

Doku kültürü testleri, insan meme kanserlerinin yaklaşık üçte birinin in vitro prolaktine bağımlı olduğunu göstermekte olup, bu da daha önce meme kanseri tespit edilmiş bir hastada bu ilaçların kullanılması düşünüldüğünde potansiyel olarak önemli olan bir faktördür. Prolaktin salınımını artıran bileşiklerde genel olarak görüldüğü gibi, sıçan ve farelerde lurasidon ile yapılan bir karsinojenisite çalışmasında meme bezi neoplazisinde artış gözlenmiştir.

Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmalar, hiperprolaktinemi ve meme kanseri arasındaki potansiyel ilişkinin incelenmesinde birbiriyle örtüşmeyen sonuçlar ortaya koymuştur.

*Şizofreni*

Yetişkinler
Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarında, prolaktin seviyelerinde başlangıçtan sonlanım noktasına kadar medyan değişim lurasidon ile tedavi edilen hastalarda +0,4 ng/mL ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda -1,9 ng/mL olmuştur. Başlangıç ile sonlanım noktası arasındaki medyan değişim erkeklerde +0,5 ng/mL iken kadınlarda -0,2 ng/mL olarak bulunmuştur. Prolaktin için doz bazında gerçekleşen medyan değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Yetişkin şizofreni çalışmalarında başlangıca göre prolaktindeki medyan değişim (ng/mL)

| | | **Lurasidon** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Plasebo** | **20 mg/gün** | **40 mg/gün** | **80 mg/gün** | **120 mg/gün** | **160 mg/gün** |
| Tüm Hastalar | -1,9 (n=672) | -1,1 (n=70) | -1,4 (n=476) | -0,2 (n=495) | +3,3 (n=284) | +3,3 (n=115) |
| Kadınlar | -5,1 (n=200) | -0,7 (n=19) | -4,0 (n=149) | -0,2 (n=150) | +6,7 (n=70) | +7,1 (n=36) |
| Erkekler | -1,3 (n=472) | -1,2 (n=51) | -0,7 (n=327) | -0,2 (n=345) | +3,1 (n=214) | +2,4 (n=79) |

Prolaktini normal üst sınırın (ULN) ≥5 katı yükselen hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %2,8 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %1,0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen kadın hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %5,7 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %2,0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen erkek hastaların oranı ise %1,6 iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %0,6 olmuştur.

Kontrolsüz uzun süreli şizofreni çalışmalarında (esas olarak açık etiketli uzatma çalışmaları), lurasidon prolaktinde 24. haftada (n=357) -0,9 ng/mL, 36. haftada (n=190) -5,3 ng/mL ve 52. haftada (n=307) -2,2 ng/mL medyan değişim ile ilişkilendirilmiştir.

Adolesanlar

Adolesanlarda yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmasında, prolaktin düzeylerinde başlangıçtan sonlanım noktasına kadar medyan değişim lurasidon ile tedavi edilen hastalarda +1,1 ng/mL ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda +0,1 ng/mL olmuştur. lurasidon ile tedavi edilen hastalar için, başlangıç ile sonlanım noktası arasındaki medyan değişim erkeklerde +1,0 ng/mL iken kadınlarda +2,6 ng/mL olarak bulunmuştur. Prolaktin için doz bazında gerçekleşen medyan değişiklikler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Adolesan şizofreni çalışmasında başlangıca göre prolaktindeki medyan değişim (ng/mL)

| | **Plasebo** | **Lurasidon 40 mg/gün** | **Lurasidon 80 mg/gün** |
|---|---|---|---|
| Tüm hastalar | +0,10 (n=103) | +0,75 (n=102) | +1,20 (n=99) |
| Kadınlar | +0,70 (n=39) | +0,60 (n=42) | +4,40 (n=33) |
| Erkekler | 0,00 (n=64) | +0,75 (n=60) | +1,00 (n=66) |

Prolaktini ≥5x ULN yükselen hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0,5 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %1,0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen kadın hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %1,3 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen erkek hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %1,6 olmuştur.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasında prolaktin seviyelerinde başlangıçtan sonlanım noktasına kadar medyan değişim, plasebo ile tedavi edilen hastalarda +0,3 ng/mL'ye kıyasla lurasidon 20 ila 60 mg/gün ve 80 ila 120 mg/gün ile sırasıyla +1,7 ng/mL ve +3,5 ng/mL olmuştur. Başlangıç ile sonlanım noktası arasındaki medyan değişim erkeklerde +1,5 ng/mL iken kadınlarda +3,1 ng/mL olarak bulunmuştur. Prolaktin için doz aralığı bazında medyan değişimler Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4: Yetişkin bipolar depresyon monoterapi çalışmasında başlangıca göre prolaktindeki medyan değişim (kg)

| | | **Lurasidon** | |
|---|---|---|---|
| | **Plasebo** | **20 - 60 mg/gün** | **80 - 120 mg/gün** |
| Tüm Hastalar | +0,3 (n=147) | +1,7 (n=140) | +3,5 (n=144) |
| Kadınlar | 0,0 (n=82) | +1,8 (n=78) | +5,3 (n=88) |
| Erkekler | +0,4 (n=65) | +1,2 (n=62) | +1,9 (n=56) |

Hastalar esnek dozda lurasidon 20 ila 60 mg/gün, lurasidon 80 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Prolaktini normal üst sınırın (ULN) ≥5 katı yükselen hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0,4 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0,0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen kadın hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0,6 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen erkek

hastaların oranı ise %0 iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %0 olmuştur.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli monoterapi olarak lurasidon ile tedavi edilen ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda, 24. haftada prolaktin değerinde medyan -1,15 ng/mL'lik bir değişiklik olmuştur (n=130).

*Lityum veya Valproat ile ek tedavi*
Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında prolaktin seviyelerinde başlangıçtan sonlanım noktasına kadar medyan değişim, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,0 ng/mL'ye kıyasla lurasidon 20 ila 120 mg/gün ile +2,8 ng/mL olmuştur. Başlangıç ile sonlanım noktası arasındaki medyan değişim erkeklerde +2,4 ng/mL iken kadınlarda +3,2 ng/mL olarak bulunmuştur. Prolaktin için doz aralığı bazında medyan değişimler Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5: Yetişkin bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında başlangıca göre prolaktindeki medyan değişim (kg)

| | **Plasebo** | **Lurasidon 20 - 120 mg/gün** |
|---|---|---|
| Tüm Hastalar | 0,0 (n=301) | +2,8 (n=321) |
| Kadınlar | +0,4 (n=156) | +3,2 (n=162) |
| Erkekler | -0,1 (n=145) | +2,4 (n=159) |

Hastalar, lityum veya valproat ile ek tedavi olarak esnek dozda lurasidon 20 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Prolaktini normal üst sınırın (ULN) ≥5 katı yükselen hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0,0 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0,0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen kadın hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen erkek hastaların oranı ise %0 iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %0 olmuştur.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli lityum veya valproat ile ek tedavi olarak lurasidon verilen ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda, 24. haftada prolaktinde medyan -2,9 ng/mL'lik bir değişiklik olmuştur (n=88).

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş):
10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarla yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasında, prolaktin düzeylerinde başlangıçtan sonlanım noktasına kadar medyan değişim lurasidon ile tedavi edilen hastalar için +1,10 ng/mL ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için +0,50 ng/mL olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastalar için, başlangıç ile sonlanım noktası arasındaki medyan değişim erkeklerde +0,85 ng/mL iken kadınlarda +2,50 ng/mL olarak bulunmuştur. Prolaktin için medyan değişiklikler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) bipolar depresyon çalışmasında başlangıca göre prolaktindeki medyan değişim (kg)

| | **Plasebo** | **Lurasidon 20 - 80 mg/gün** |
|---|---|---|
| Tüm Hastalar | +0,50 (n=157) | +1,10 (n=165) |
| Kadınlar | +0,55 (n=78) | +2,50 (n=83) |
| Erkekler | +0,50 (n=79) | +0,85 (n=82) |

Prolaktini ≥5x ULN yükselen hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0,6 olmuştur. Prolaktini ≥5x ULN yükselen kadın hastaların oranı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %0 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %1,3 olmuştur. Plasebo veya lurasidon tedavi gruplarındaki erkek hastaların hiçbirinde prolaktin düzeyleri ≥5x ULN'ye yükselmemiştir.

Pediyatrik hastalar (6 ila 17 yaş):
Şizofreni, bipolar depresyon veya otistik bozukluğu olan pediyatrik hastalarla yapılan 104 haftalık açık etiketli bir çalışmada, serum prolaktin seviyelerinde başlangıçtan sonlanım noktasına kadar medyan değişiklikler -0,20 ng/mL (tüm hastalar), -0,30 ng/mL (kadınlar) ve -0,05 ng/mL (erkekler) olarak gerçekleşmiştir. Açık etiketli tedavi sırasında herhangi bir zamanda prolaktin düzeyi belirgin şekilde yüksek (normalin üst sınırının ≥5 katı) olan hastaların oranı %2 (tüm hastalar), %3 (kadınlar) ve %1 (erkekler) olmuştur.

Bu çalışmada kadınlarda görülen ve potansiyel olarak prolaktinle ilişkili olan advers olaylar arasında galaktore (%0,6) yer almaktadır. Bu çalışmada erkek hastalar arasında ise bir hastada (%0,2) libido azalması bildirilmiş olup, impotans, jinekomasti veya galaktore bildirilmemiştir.

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

Metabolik değişiklikler:
Atipik antipsikotik ilaçlar, kardiyovasküler/serebrovasküler riski artırabilecek metabolik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu metabolik değişiklikler arasında hiperglisemi, dislipidemi ve vücut ağırlığında artış yer almaktadır. Aynı sınıftan tüm ilaçların bazı metabolik değişikliklere yol açtığı gösterilmiş olsa da, her ilacın kendine özgü bir risk profili vardır.

*Hiperglisemi ve diyabet:*
Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda, bazı durumlarda aşırı ve ketoasidoz veya hiperosmolar koma veya ölümle ilişkilendirilen hiperglisemi bildirilmiştir. Atipik antipsikotik kullanımı ve glukoz anormallikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, şizofreni hastalarında diyabet riskinin yüksek olabileceği ve genel popülasyonda diyabet insidansının arttığı göz önünde bulundurulduğunda karmaşık bir hal almaktadır. Bu faktörler dikkate alındığında, atipik antipsikotik kullanımı ile hiperglisemiye bağlı advers olaylar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda hiperglisemi ile ilişkili advers olay riskinin arttığını göstermektedir.

Atipik antipsikotiklere başlanan ve diyabet mellitus tanısı olan hastalar, glukoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedaviye başlayan ve diyabet açısından risk faktörü (ör. obezite, ailede diyabet öyküsü) olan hastalara tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan şekeri testi yapılmalıdır. Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen tüm hastalar polidipsi, poliüri, polifaji ve halsizlik gibi hiperglisemi semptomları açısından izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında hiperglisemi semptomları gelişen hastalara açlık kan şekeri testi yapılmalıdır. Bazı vakalarda, atipik antipsikotik kesildiğinde hiperglisemi düzelmiştir; ancak bazı hastalarda şüpheli ilaç kesilmesine rağmen anti-diyabetik tedaviye devam edilmesi gerekmiştir.

*Şizofreni*

Yetişkinler

Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş veriler Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7: Yetişkin şizofreni çalışmalarında açlık glukozundaki değişim

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Lurasidon** | | | |
| | **Plasebo** | **20 mg/gün** | **40 mg/gün** | **80 mg/gün** | **120 mg/gün** | **160 mg/gün** |
| | **Başlangıca göre ortalama değişim (mg/dL)** | | | | | |
| | **n=680** | **n=71** | **n=478** | **n=508** | **n=283** | **n=113** |
| Serum Glukoz | -0,0 | -0,6 | +2,6 | -0,4 | +2,5 | +2,5 |
| | **126 mg/dL'nin üzerine çıkan hastaların oranı** | | | | | |
| Serum Glukoz ( ≥126 mg/dL) | %8,3 (52/628) | %11,7 (7/60) | %12,7 (57/449) | %6,8 (32/472) | %10,0 (26/260) | %5,6 (6/108) |

Kontrolsüz, uzun süreli şizofreni çalışmalarında (esas olarak açık etiketli uzatma çalışmaları), lurasidon 24. haftada (n=355) ortalama + 1,8 mg/dL, 36. haftada (n=299) + 0,8 mg/dL ve 52. haftada (n=307) + 2,3 mg/dL glukoz değişikliği ile ilişkilendirilmiştir.

Adolesanlar

Şizofreni olan adolesanlar ve yetişkinlerle yapılan çalışmalarda, açlık glukozundaki değişiklikler benzer bulunmuştur. Adolesanlarda yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada, açlık serum glukozu ortalama değerleri plasebo için -1,3 mg/dL (n=95), 40 mg/gün için +0,1 mg/dL (n=90) ve 80 mg/gün için +1,8 mg/dL (n=92) olmuştur.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasından elde edilen veriler Tablo 8'te sunulmuştur

Tablo 8: Yetişkin bipolar depresyon monoterapi çalışmasında açlık glukozundaki değişim

| | | **Lurasidon** | |
|---|---|---|---|
| | **Plasebo** | **20 - 60 mg/gün** | **80 - 120 mg/gün** |
| | **Başlangıca göre ortalama değişim (mg/dL)** | | |
| | **n=148** | **n=140** | **n=143** |
| Serum Glukoz | +1,8 | -0,8 | +1,8 |
| | **126 mg/dL'nin üzerine çıkan hastaların oranı** | | |
| Serum Glukoz (≥ 126 mg/dL) | %4,3 (6/141) | %2,2 (3/138) | %6,4 (9/141) |

Hastalar esnek dozda lurasidon 20 ila 60 mg/gün, lurasidon 80 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli çalışmada monoterapi olarak lurasidon alan ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda, 24. haftada glukozda ortalama 1,2 mg/dL'lik bir değişiklik olmuştur (n=129).

*Lityum veya Valproat ile ek tedavi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarından elde edilen veriler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: Yetişkin bipolar depresyon ek tedavi çalışmasında açlık glukozundaki değişim

| | **Plasebo** | **Lurasidon 20 - 120 mg/gün** |
|---|---|---|
| **Başlangıca göre ortalama değişim (mg/dL)** | | |
| | **n=302** | **n=319** |
| Serum Glukoz | -0,9 | +1,2 |
| **126 mg/dL'nin üzerine çıkan hastaların oranı** | | |
| Serum Glukoz (≥ 126 mg/dL) | %1,0 (3/290) | %1,3 (4/316) |

Hastalar, lityum veya valproat ile ek tedavi olarak esnek dozda lurasidon 20 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli çalışmada lityum veya valproat ile ek tedavi olarak lurasidon alan ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda, 24. haftada glukozda ortalama +1,7 mg/dL'lik bir değişiklik olmuştur (n=88).

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş):
Bipolar depresyonu olan 10-17 yaş aralığındaki pediyatrik hastalar ve yetişkinler ile yapılan çalışmalarda açlık glukozundaki değişiklikler benzer bulunmuştur. Bipolar depresyonu olan pediyatrik hastalarla yapılan 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, açlık glukozundaki ortalama değişim lurasidon 20 ila 80 mg/gün (n=145) için +1,6 mg/dL ve plasebo (n=145) için -0,5 mg/dL olmuştur.

Pediyatrik hastalar (6 ila 17 yaş):
Şizofreni, bipolar depresyon veya otistik bozukluğu olan pediyatrik hastalarla yapılan 104 haftalık açık etiketli bir çalışmada, başlangıçta açlık glukozu normal olan hastaların %7'sinde lurasidon alırken sonlanım noktasında açlık glukozunun yükseldiği görülmüştür.

*Dislipidemi*
Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda lipidlerde istenmeyen değişiklikler gözlenmiştir.

*Şizofreni*

Yetişkinler
Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş veriler Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10: Yetişkin şizofreni çalışmalarında açlık lipidlerindeki değişim

| | | **Lurasidon** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Plasebo** | **20 mg/gün** | **40 mg/gün** | **80 mg/gün** | **120 mg/gün** | **160 mg/gün** |
| **Başlangıca göre ortalama değişim (mg/dL)** | | | | | | |
| | **n=660** | **n=71** | **n=466** | **n=499** | **n=268** | **n=115** |
| Toplam Kolesterol | -5,8 | -12,3 | -5,7 | -6,2 | -3,8 | -6,9 |
| Trigliseridler | -13,4 | -29,1 | -5,1 | -13,0 | -3,1 | -10,6 |
| **Değişiklik görülen hastaların oranı** | | | | | | |
| Toplam Kolesterol (≥ 240 mg/dL) | %5,3 (30/571) | %13,8 (8/58) | %6,2 (25/402) | %5,3 (23/434) | %3,8 (9/238) | %4,0 (4/101) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trigliseridler (≥ 200 mg/dL) | %10,1 (53/526) | %14,3 (7/49) | %10,8 (41/379) | %6,3 (25/400) | %10,5 (22/209) | %7,0 (7/100) |

Kontrolsüz, uzun süreli şizofreni çalışmalarında (esas olarak açık etiketli uzatma çalışmaları), lurasidon total kolesterol ve trigliseritlerde 24. haftada sırasıyla -3,8 (n=356) ve -15,1 (n=357) mg/dL, 36. haftada -3,1 (n=303) ve -4,8 (n=303) mg/dL ve 52. haftada -2,5 (n=307) ve -6,9 (n=307) mg/dL ortalama değişim ile ilişkilendirilmiştir.

Adolesanlar

Adolesanlarda yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada, açlık serum kolesterol ortalama değerleri plasebo için -9,6 mg/dL (n=95), 40 mg/gün için -4,4 mg/dL (n=89) ve 80 mg/gün için +1,6 mg/dL (n=92) ve açlık serum trigliserid ortalama değerleri plasebo için +0,1 mg/dL (n=95), 40 mg/gün için -0,6 mg/dL (n=89) ve 80 mg/gün için +8,5 mg/dL (n=92) olarak kaydedilmiştir.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasından elde edilen veriler Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: Yetişkin bipolar depresyon monoterapi çalışmasında açlık lipidlerindeki değişim

| | | **Lurasidon** | |
|---|---|---|---|
| | **Plasebo** | **20 - 60 mg/gün** | **80 - 120 mg/gün** |
| **Başlangıca göre ortalama değişim (mg/dL)** | | | |
| | **n=147** | **n=140** | **n=144** |
| Toplam kolesterol | -3,2 | +1,2 | -4,6 |
| Trigliseridler | +6,0 | +5,6 | +0,4 |
| **Değişiklik görülen hastaların oranı** | | | |
| Toplam kolesterol (≥ 240 mg/dL) | %4,2 (5/118) | %4,4 (5/113) | %4,4 (5/114) |
| Trigliseridler (≥ 200 mg/dL) | %4,8 (6/126) | %10,1 (12/119) | %9,8 (12/122) |

Hastalar esnek dozda lurasidon 20 ila 60 mg/gün, lurasidon 80 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli monoterapi olarak lurasidon alan ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda 24. haftada toplam kolesterol ve trigliseridlerde sırasıyla -0,5 mg/dL (n=130) ve -1,0 mg/dL (n=130) ortalama değişiklik olmuştur.

*Lityum veya Valproat ile ek tedavi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarından elde edilen veriler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12: Yetişkin bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında açlık lipidlerindeki değişim

| | | **Lurasidon** |
|---|---|---|
| | **Plasebo** | **20 - 120 mg/gün** |
| **Başlangıca göre ortalama değişim (mg/dL)** | | |
| | **n=303** | **n=321** |
| Toplam kolesterol | -2,9 | -3,1 |

| | | |
|---|---|---|
| Trigliseridler | -4,6 | +4,6 |
| **Değişiklik görülen hastaların oranı** | | |
| Toplam kolesterol (≥ 240 mg/dL) | %5,7 (15/263) | %5,4 (15/276) |
| Trigliseridler (≥ 200 mg/dL) | %8,6 (21/243) | %10,8 (28/260) |

Hastalar, lityum veya valproat ile ek tedavi olarak esnek dozda lurasidon 20 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli çalışmada lityum veya valproat ile ek tedavi olarak lurasidon alan ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda, 24. haftada total kolesterol ve trigliseridlerde sırasıyla ortalama -0,9 (n=88) ve +5,3 (n=88) mg/dL'lik bir değişiklik olmuştur.

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş):
10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarla yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasında, açlık kolesterolündeki ortalama değişim lurasidon 20 ila 80 mg/gün (n=144) için -6,3 mg/dL ve plasebo için -1,4 mg/dL (n=145) ve açlık trigliseridindeki ortalama değişim lurasidon 20 ila 80 mg/gün (n=144) için -7,6 mg/dL ve plasebo için +5,9 mg/dL (n=145) olmuştur.

Pediyatrik hastalar (6 ila 17 yaş)
Şizofreni, bipolar depresyon veya otistik bozukluğu olan pediyatrik hastalarla yapılan 104 haftalık açık etiketli bir çalışmada, lurasidon alan hastaların %12'sinde (toplam kolesterol), %3'ünde (LDL kolesterol) ve %27'sinde (HDL kolesterol) başlangıçtaki açlık kolesterolünün sonlanım noktasında normalden yükseğe doğru değiştiği bildirilmiştir. Başlangıçta açlık trigliseridleri normal olan hastaların %12'sinde yükselme görülmüştür.

*Kilo alma*
Atipik antipsikotik kullanımının kilo almaya neden olduğu gözlenmiştir. Kilonun klinik olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir.

*Şizofreni*

Yetişkinler
Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş veriler Tablo 13'de sunulmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda ortalama kilo artışı +0,43 kg iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda -0,02 kg olarak kaydedilmiştir. Sırasıyla Çalışma 3 ve 5'te olanzapin için başlangıca göre kilodaki değişim +4,15 kg ve uzatılmış salımlı ketiapin için +2,09 kg olmuştur. Kiloda >%7 artış olan hastaların oranı (sonlanım noktasında) lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %4,8 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %3,3'tür.

Tablo 13: Yetişkin şizofreni çalışmalarında başlangıca göre kilodaki ortalama değişim (kg)

| | | **Lurasidon** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Plasebo (n=696)** | **20 mg/gün (n=71)** | **40 mg/gün (n=484)** | **80 mg/gün (n=526)** | **120 mg/gün (n=291)** | **160 mg/gün (n=114)** |
| Tüm Hastalar | -0,02 | -0,15 | +0,22 | +0,54 | +0,68 | +0,60 |

Kontrolsüz, uzun süreli şizofreni çalışmalarında (esas olarak açık etiketli uzatma çalışmaları), lurasidon kiloda 24. haftada (n=755) ortalama -0,69 kg, 36. haftada (n=443) -0,59 kg ve 52. haftada (n=377) -0,73 kg değişiklik ile ilişkilendirilmiştir.

Adolesanlar

Adolesanlarda yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmasından elde edilen veriler Tablo 14'te sunulmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastalardaki ortalama kilo değişimi +0,5 kg iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda +0,2 kg olarak kaydedilmiştir. Kiloda >%7 artış olan hastaların oranı (sonlanım noktasında) lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %3,3 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %4,5'tir.

Tablo 14: Adolesan şizofreni çalışmasında başlangıca göre kilodaki ortalama değişim (kg)

| | | **Lurasidon** | |
|---|---|---|---|
| | **Plasebo (n=111)** | **40 mg/gün (n=109)** | **80 mg/gün (n=104)** |
| Tüm Hastalar | +0,2 | +0,3 | +0,7 |

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasından elde edilen veriler Tablo 15'de sunulmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastalardaki ortalama kilo değişimi +0,29 kg iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda -0,04 kg olarak kaydedilmiştir. Kiloda >%7 artış olan hastaların oranı (sonlanım noktasında) lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %2,4 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0,7'dir.

Tablo 15: Yetişkin bipolar depresyon monoterapi çalışmasında başlangıca göre kilodaki ortalama değişim (kg)

| | | **Lurasidon** | |
|---|---|---|---|
| | **Plasebo (n=151)** | **20 - 60 mg/gün (n=143)** | **80 - 120 mg/gün (n=147)** |
| Tüm Hastalar | -0,04 | +0,56 | +0,02 |

Hastalar esnek dozda lurasidon 20 ila 60 mg/gün, lurasidon 80 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli monoterapi olarak lurasidon alan ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda, 24. haftada kiloda ortalama -0,02 kg'lik bir değişiklik olmuştur (n=130).

*Lityum veya Valproat ile ek tedavi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarından elde edilen veriler Tablo 16'da sunulmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastalardaki ortalama kilo değişimi +0,11 kg iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda +0,16 kg olarak kaydedilmiştir. Kiloda >%7 artış olan hastaların oranı (sonlanım noktasında) lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %3,1 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0,3'tür.

Tablo 16: Yetişkin bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında başlangıca göre kilodaki ortalama değişim (kg)

| | **Plasebo (n=307)** | **Lurasidon 20 - 120 mg/gün (n=327)** |
|---|---|---|
| Tüm Hastalar | +0,16 | +0,11 |

Hastalar, lityum veya valproat ile ek tedavi olarak esnek dozda lurasidon 20 ila 120 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir.

Kontrolsüz, açık etiketli, uzun süreli bipolar depresyon çalışmasında, kısa süreli lityum veya valproat ile ek tedavi olarak lurasidon verilen ve uzun süreli çalışmaya devam eden hastalarda, 24. haftada kiloda ortalama +1,28 kg'lik bir değişiklik olmuştur (n=86).

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)
Tablo 17'de 10-17 yaş aralığındaki hastalarda yürütülen 6 haftalık plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasından elde edilen veriler sunulmaktadır. Lurasidon ile tedavi edilen hastalardaki ortalama kilo değişimi +0,7 kg iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda +0,5 kg olarak kaydedilmiştir. Kiloda >%7 artış olan hastaların oranı (sonlanım noktasında) lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %4,0 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %5,3'tür.

Tablo 17: Pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) bipolar depresyon çalışmasında başlangıca göre kilodaki ortalama değişim (kg)

| | **Plasebo (n=170)** | **Lurasidon 20 - 80 mg/gün (n=175)** |
|---|---|---|
| Tüm Hastalar | +0,5 | +0,7 |

Pediyatrik hastalar (6 ila 17 yaş):
Kısa süreli, plasebo kontrollü üç çalışmadan şizofreni, bipolar depresyon veya otistik bozukluğu olan pediyatrik hastaların dahil edildiği uzun süreli, açık etiketli bir çalışmada, hastaların %54'ü (378/701) 104 hafta boyunca lurasidon almıştır. Açık etiketli başlangıç döneminden 104. haftaya kadar ortalama kilo artışı 5,85 kg olarak kaydedilmiştir. Normal gelişim için ayarlama yapmak amacıyla, çocukların ve adolesanların doğal gelişiminin yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş popülasyon standartlarıyla karşılaştırılarak normalleştirildiği z-puanları (standart sapma [SD] cinsinden ölçülen) elde edilmiştir. <0,5 SD'lik bir z-puanı değişikliği klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Bu çalışmada, açık etiketli başlangıç döneminden 104. haftaya kadar z-puanındaki ortalama değişim kilo için -0,06 SD ve vücut kütle indeksi (BMI) için -0,13 SD olmuştur, bu da kilo artışı için normal eğriden minimum sapma olduğunu göstermektedir.

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

Ortostatik hipotansiyon ve senkop:
Lurasidon, muhtemelen α1-adrenerjik reseptör antagonizmasına bağlı olarak ortostatik hipotansiyon ve senkopa neden olabilir. İlişkili advers reaksiyonlar arasında baş dönmesi, sersemlik, taşikardi ve bradikardi sayılabilir. Genel olarak, bu riskler tedavinin başlangıcında ve doz artırımı sırasında en yüksek düzeydedir. Bu advers reaksiyonlar açısından yüksek risk altında olan veya hipotansiyona bağlı komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalar

arasında dehidratasyon, hipovolemi, antihipertansif ilaç tedavisi, kardiyovasküler hastalık öyküsü (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, iskemi veya iletim anormallikleri), serebrovasküler hastalık öyküsü olan ve antipsikotik ajan kullanmamış hastalar bulunmaktadır. Bu tür hastalarda daha düşük başlangıç dozu ve daha yavaş titrasyon kullanılması düşünülmeli ve ortostatik vital bulgular izlenmelidir.

Vital bulgu ölçümü ile değerlendirilen ortostatik hipotansiyon aşağıdaki vital bulgu değişikliklerine göre tanımlanmıştır: Otururken ayağa kalkma veya yatarken ayağa kalkma durumunda sistolik kan basıncında ≥20 mm Hg düşüş ve nabızda ≥10 bpm artış.

*Şizofreni*

Yetişkinler

Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarında advers olay olarak bildirilen ortostatik hipotansiyon ve senkop insidansı (Lurasidon insidansı, plasebo insidansı) şöyledir: ortostatik hipotansiyon [%0,3 (5/1508), %0,1 (1/708)] ve senkop [%0,1 (2/1508), %0 (0/708)].

Kısa süreli şizofreni klinik çalışmalarında, vital bulgularla değerlendirilen ortostatik hipotansiyon, plasebo ile %0,7'ye kıyasla lurasidon 40 mg ile %0,8, lurasidon 80 mg ile %2,1, lurasidon 120 mg ile %1,7 ve lurasidon 160 mg ile %0,8 sıklığında meydana gelmiştir.

Adolesanlar

Adolesanlarda yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmasında advers olay olarak bildirilen ortostatik hipotansiyon insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalarda %0,5 (1/214) ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0 (0/112) olmuştur. Senkop olayı bildirilmemiştir.

Vital bulgulara göre değerlendirilen ortostatik hipotansiyon, plasebo ile %1,8'e kıyasla lurasidon 40 mg ile %0 ve lurasidon 80 mg ile %2,9 sıklığında meydana gelmiştir.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasında ortostatik hipotansiyon ve senkop gibi herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

Vital bulgulara göre değerlendirilen ortostatik hipotansiyon, plasebo ile %0'a kıyasla lurasidon 20-60 mg ile %0,6 ve lurasidon 80-120 mg ile %0,6 sıklığında meydana gelmiştir.

*Lityum veya Valproat ile ek tedavi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında ortostatik hipotansiyon ve senkop gibi herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Vital bulgulara göre değerlendirilen ortostatik hipotansiyon, plasebo ile %0,9'a kıyasla lurasidon 20 ila 120 mg ile %1,1 sıklıkta meydana gelmiştir.

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)

10-17 yaş arası pediyatrik hastalarda yürütülen 6 haftalık plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasında ortostatik hipotansiyon veya senkop gibi herhangi bir advers olay bildirilmemiştir.

Vital bulgulara göre değerlendirilen ortostatik hipotansiyon, plasebo ile %0,6'ya kıyasla lurasidon 20 ila 80 mg/gün ile %1,1 sıklıkta meydana gelmiştir.

Greyfurt suyu ile etkileşim:
Lurasidon ile tedavi boyunca greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.

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

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

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

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

Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz:
Antipsikotik ilaçlarla tedavi sırasında lökopeni/nötropeni bildirilmiştir. Aynı sınıftan diğer ajanlarla agranülositoz (ölümcül vakalar dahil) bildirilmiştir.

Lökopeni/nötropeni için olası risk faktörleri arasında önceden var olan düşük beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ve ilaca bağlı lökopeni/nötropeni öyküsü yer almaktadır. WBC sayısı düşük olan veya ilaca bağlı lökopeni/nötropeni öyküsü olan hastaların tedavinin ilk birkaç ayı boyunca tam kan sayımı (CBC) sık sık izlenmeli ve diğer nedensel faktörlerin olmaması durumunda WBC sayısındaki ilk düşüş belirtisinde lurasidon kesilmelidir.

Nötropenisi olan hastalar ateş veya diğer enfeksiyon semptomları veya belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve bu tür semptomlar veya belirtiler ortaya çıktığında derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropenisi olan hastalar (mutlak nötrofil sayısı < $1000/mm^3$) lurasidonu bırakmalı ve iyileşene kadar WBC'leri takip edilmelidir.

Bilişsel ve motor bozukluk potansiyeli:
Lurasidon, diğer antipsikotikler gibi, muhakeme, düşünme veya motor becerileri bozma potansiyeline sahiptir. Hastalar, lurasidon ile tedavinin kendilerini olumsuz etkilemediğinden makul ölçüde emin olana kadar, motorlu taşıtlar da dahil olmak üzere tehlikeli makineleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Lurasidon ile yapılan klinik çalışmalarda somnolans terimi, hipersomni, hipersomnolans, sedasyon ve somnolansı kapsamaktadır.

*Şizofreni*

Yetişkinler

Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarında, lurasidon (%15,5 lurasidon 20 mg, %15,6 lurasidon 40 mg, %15,2 lurasidon 80 mg, %26,5 lurasidon 120 mg ve %8,3 lurasidon 160 mg/gün) ile tedavi edilen hastaların %17,0'ında (256/1508) plasebo hastalarının %7,1'ine (50/708) kıyasla somnolans bildirilmiştir.

Adolesanlar
Adolesanlarda yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmasında, somnolans lurasidon ile tedavi edilen hastaların %14,5'inde (31/214) (%15,5 lurasidon 40 mg ve %13,5 lurasidon 80 mg/gün), plasebo hastalarının %7,1'inde (8/112) bildirilmiştir.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*
Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasında, plasebo hastalarının %6,5'ine (11/168) kıyasla lurasidon 20 ila 60 mg ve 80 ila 120 mg ile sırasıyla %7,3 (12/164) ve %13,8 (23/167) somnolans bildirilmiştir.

*Lityum veya Valproat ile ek tedavi*
Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında, plasebo hastalarının %5,1'ine (17/334) kıyasla lurasidon 20-120 mg ile tedavi edilen hastaların %11,4'ünde (41/360) somnolans bildirilmiştir.

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)
10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasında, plasebo ile tedavi edilen hastaların %5,8'ine (10/172) kıyasla lurasidon 20 ila 80 mg/gün ile tedavi edilen hastaların %11,4'ünde (20/175) somnolans bildirilmiştir.

Vücut sıcaklığı düzensizliği:
Antipsikotik ajanlar, vücudun kendi iç sıcaklığını düşürme yeteneğinin bozulması ile ilişkilendirilmiştir. Yorucu egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinerjik aktivitesi olan ilaçların birlikte alınması veya dehidrasyona maruz kalma gibi vücut sıcaklığının yükselmesine neden olabilen durumlara maruz kalması muhtemel olan hastalara lurasidon reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Mani/hipomani aktivasyonu:
Antidepresan tedavisi, özellikle bipolar bozukluğu olan hastalarda manik veya hipomanik atak gelişme riskini artırabilir. Hastalar bu tür atakların ortaya çıkması açısından takip edilmelidir.

Yetişkin bipolar depresyon monoterapi ve ek tedavi (lityum veya valproat ile) çalışmalarında, lurasidon ve plasebo gruplarındaki hastaların %1'inden azında manik veya hipomanik epizodlar gelişmiştir.

Disfaji:
Antipsikotik ilaç kullanımı, özofagus dismotilitesi ve aspirasyon ile ilişkilendirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi, yaşlı hastalarda, özellikle de ilerlemiş Alzheimer tipi demansı olanlarda yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aspirasyon pnömonisi riski olan hastalarda lurasidon ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Parkinson hastalığı veya lewy cisimcikli demansı olan hastalarda nörolojik advers reaksiyonlar:
Parkinson hastalığı veya lewy cisimcikli demans hastalarının antipsikotik ilaçlara karşı duyarlılıklarının yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu yüksek hassasiyetin belirtileri arasında konfüzyon, obtundasyon, sık düşmelerle seyreden postüral instabilite, ekstrapiramidal semptomlar ve nöroleptik malign sendromla örtüşen klinik özellikler yer almaktadır.

Bu ilaç her tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

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

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

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

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

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

Lurasidonu etkileyecek diğer tıbbi ürünler:
Lurasidon ve aktif metaboliti olan ID-14283, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerde farmakodinamik etkiye katkı sağlamaktadır. Lurasidon ve aktif metaboliti olan ID-14283, öncellikle CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

Lurasidon ile klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri:

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri:
Lurasidonun güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı, tek başına lurasidon kullanımına kıyasla lurasidon maruziyetini artırmıştır.

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

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

Lurasidon ve posakonazolün birlikte uygulanması (güçlü CYP3A4 inhibitörü) lurasidon maruziyetinde yaklaşık 4-5 kat bir artışla sonuçlanmıştır. Eş zamanlı posakonazol

uygulanması kesildikten 2-3 hafta sonrasına kadar lurasidon maruziyeti üzerinde posakonazolün kalıcı bir etkisi gözlenmiştir.

Orta CYP3A4 inhibitörleri:
Lurasidonun orta CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı, tek başına lurasidon kullanımına kıyasla lurasidon maruziyetini artırmıştır.

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

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

Lurasidon dozu, orta CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında başlangıç seviyesinin yarısına düşürülmelidir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri:
Lurasidonun güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı, tek başına lurasidon kullanımına kıyasla lurasidon maruziyetini azaltmıştır.

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

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

Hafif veya orta CYP3A4 indükleyicileri:
Lurasidonun hafif veya orta CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı, tek başına lurasidon kullanımına kıyasla lurasidon maruziyetini azaltmıştır.

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

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

<u>Lurasidon ile klinik olarak önemli olmayan ilaç etkileşimleri:</u>
Farmakokinetik çalışmalara dayanarak, lityum, valproat veya P-gp veya CYP3A4 substratlarıyla birlikte uygulandığında lurasidon için doz ayarlaması gerekli değildir.

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

<u>Lurasidonun diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli:</u>
Lurasidonun hassas CYP3A4 substratı olan midazolam ile birlikte uygulanması, midazolam maruziyetinde < 1.5 kat artış ile sonuçlanmıştır. Lurasidon ve dar terapötik indekse sahip

olduğu bilinen CYP3A4 substratları (örneğin, astemizol, terfenadin, sisaprid, pimozid, kinidin, bepridil veya ergo alkaloidleri [ergotamin, dihidroergotamin]) birlikte uygulandığında izleme önerilmektedir.

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

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

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

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Klinik ilaç etkileşim çalışmasında, lurasidonun kontraseptif veya seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinin farmakokinetiği üzerinde klinik ya da istatistiksel olarak anlamlı etkilere sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, lurasidon oral kontraseptifler ile birlikte kullanılabilir.

**Gebelik dönemi**
Gebe kadınlarda (300 gebelikten daha az), lurasidon kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkileri açısından yetersizdir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Lurasidon, gebelik dönemi süresince gerekmedikçe kullanılmamalıdır.
Üçüncü trimester boyunca, antipsikotiklere (lurasidon dahil) maruz kalan yeni doğmuş bebekler, ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk sendromları dahil olmak üzere advers reaksiyon riski altındadır.

Risk özeti:
Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yenidoğanlar, doğumu takiben ekstrapiramidal semptomlar ve/veya çekilme semptomları açısından risk altındadır. Lurasidonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut sınırlı veriler, ilaca bağlı doğum kusurları veya düşük riski hakkında bilgi vermek için yeterli değildir. Hayvan üreme çalışmalarında, organogenez döneminde lurasidon verilen gebe sıçanlarda ve tavşanlarda, $mg/m^2$ vücut yüzey alanına göre 160 mg/gün olan maksimum tavsiye edilen insan dozunun (MRHD) sırasıyla yaklaşık 1,5 ve 6 katı olan dozlarda teratojenik etki görülmemiştir.

Endike olduğu popülasyonda majör doğum kusurlarına ve düşüğe dair arka plan riski bilinmemektedir. Tüm gebeliklerde, arka planda doğum kusuru, gebelik kaybı veya diğer advers sonuçlara dair riskler söz konusudur. ABD genel popülasyonunda, klinik tanılı gebeliklerde majör doğum kusurları ve düşüklerin tahmini arka plan riski sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

Klinik hususlar:

*Fetal/Neonatal advers reaksiyonlar*
Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yenidoğanlarda ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum güçlüğü ve beslenme bozukluğu dahil olmak üzere ekstrapiramidal semptomlar ve/veya çekilme semptomları bildirilmiştir. Bu semptomların şiddeti değişiklik göstermektedir. Bazı yenidoğanlar özel bir tedavi uygulanmadan saatler veya günler içinde iyileşirken, diğerlerinin uzun süre hastanede kalması gerekmiştir. Yenidoğanlar ekstrapiramidal semptomlar ve/veya çekilme semptomları açısından izlenmeli ve semptomlar uygun şekilde yönetilmelidir.

Veriler:

*Hayvanlardan elde edilen veriler*
Gebe sıçanlar organogenez süresince günde 3, 10 ve 25 mg/kg oral lurasidon dozlarıyla tedavi edilmiştir. Bu dozlar $mg/m^2$ vücut yüzey alanına göre 160 mg/gün olan MRHD'nin 0,2, 0,6 ve 1,5 katıdır. 160 mg/gün olan MRHD'nin ($mg/m^2$ bazında) 1,5 katına kadar dozlarda teratojenik veya embriyo-fetal etki gözlenmemiştir.

Gebe tavşanlar organogenez süresince günde 2, 10 ve 50 mg/kg oral lurasidon dozlarıyla tedavi edilmiştir. Bu dozlar $mg/m^2$ bazında 160 mg/gün olan MRHD'nin 0,2, 1,2 ve 6 katıdır. 160 mg/gün olan MRHD'nin ($mg/m^2$ bazında) 6 katına kadar dozlarda teratojenik veya embriyo-fetal etki gözlenmemiştir.

Gebe sıçanlar organogenez ve laktasyon dönemlerinde 0,4, 2 ve 10 mg/kg/gün dozlarında oral lurasidon ile tedavi edilmiştir. Bu dozlar $mg/m^2$ bazında 160 mg/gün olan MRHD'nin 0,02, 0,1 ve 0,6 katıdır. 160 mg/gün olan MRHD'nin ($mg/m^2$ bazında) 0,6 katına kadar dozlarda prenatal ve postnatal gelişimsel etkiler gözlenmemiştir.

**Laktasyon dönemi**
Laktasyon döneminde lurasidon kullanımına ilişkin karar ancak tedavinin potansiyel yararı ile çocuğa olabilecek potansiyel risk değerlendirildikten sonra verilmelidir.

Risk özeti:
Lurasidonun anne sütüne geçip geçmediğinin, emzirilen bebek üzerindeki etkilerinin ya da süt üretimi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği laktasyon çalışmaları yapılmamıştır. Lurasidon sıçanlarda anne sütüne geçmektedir. Emzirmenin gelişimsel açıdan ve sağlıkla ilgili yararları, annenin lurasidona olan klinik ihtiyacı ve lurasidonun veya annenin altta yatan durumunun emzirilen bebeğe olan olası advers etkileriyle birlikte değerlendirilmelidir.

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

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Lurasidonun araç ve makine kullanımı üzerinde az etkisi bulunmaktadır. Lurasidonun olumsuz etkilemediği kesin olana kadar, hastalar araç ve tehlikeli makineleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

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

Advers reaksiyonların tablo özeti:
Toplanan verilere bağlı olarak görülen advers ilaç reaksiyonları (ADRs); sistem ve organ sınıfına göre aşağıda listelenmiştir. Klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADRs) sıklık kategorisine göre tablolanmıştır.

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

**Tablo 18: Yetişkinler için advers ilaç reaksiyonları**

| Sistem organ sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan | Seyrek | Bilinmiyor |
|---|---|---|---|---|---|
| **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar** | | | Nazofarenjit | | |
| **Kan ve lenf sistemi hastalıkları** | | | Anemi | Eozinofili<br>Lökopeni | Nötropeni **** |
| **Bağışıklık sistemi hastalıkları** | | Aşırı duyarlılık | | | |
| **Metabolizma ve beslenme hastalıkları** | | Kilo artışı<br>İştah azalması | Kan şekeri artışı<br>Hiponatremi | | |
| **Psikiyatrik hastalıklar** | Uykusuzluk | Ajitasyon<br>Anksiyete<br>Huzursuzluk | Kabus<br>Katatoni<br>Panik atak | İntihar eğilimi | Uyku bozukluğu**** |
| **Sinir sistemi hastalıkları** | Akatizi | Somnolans*<br>Parkinsonizm **<br>Baş dönmesi<br>Distoni***<br>Diskinezi | Letarji<br>Dizartri<br>Tardif diskinezi<br>Senkop<br>Konvülsiyon | Nöroleptik malign sendrom (NMS)<br>Serebrovasküler olay | |
| **Göz hastalıkları** | | | Bulanık görme | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kulak ve iç kulak hastalıkları** | | | Vertigo | | |
| **Kardiyak hastalıklar** | | Taşikardi | Anjina pektoris<br>Birinci dereceden Atrioventriküler blok<br>Bradikardi | | |
| **Vasküler hastalıklar** | | Hipertansiyon | Hipotansiyon<br>Ortostatik hipotansiyon<br>Ani ateş basması<br>Kan basıncı artışı | | |
| **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar** | | | | Uyku apnesi sendromu | |
| **Gastrointestinal hastalıklar** | Bulantı | Diyare<br>Kusma<br>Hazımsızlık<br>Tükürük salgısında artış<br>Ağız kuruluğu<br>Üst karın ağrısı<br>Mide rahatsızlığı | Flatulans<br>Disfaji<br>Gastrit | | |
| **Hepatobilyer hastalık** | | | Alanin aminotransferaz artışı | | |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | | Döküntü<br>Kaşıntı | Aşırı terleme | Anjiyoödem | Stevens-Johnson sendromu |
| **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları** | | Sırt ağrısı<br>Kas-iskelet sertliği | Eklem sertliği<br>Kas ağrısı<br>Boyun ağrısı | Rabdomiyoliz | |
| **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları** | | Serum kreatinin artışı | Dizüri | Böbrek yetmezliği | |
| **Gebelik, pueperiyum Durumları ve perinatal hastalıklar** | | | | | Neonatal ilaç yoksunluk sendromu |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Üreme sistemi ve meme hastalıkları** | | | Kanda prolaktin artışı<br>Erektil disfonksiyon<br>Amenore<br>Dismenore | Meme ağrısı<br>Galaktore | Göğüs büyümesi**** |
| **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar** | | Yorgunluk | Yürüme bozukluğu | Ani ölüm | |
| **Araştırmalar** | | Kanda kreatinin fosfokinaz artışı | | | |

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

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

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

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

**Tablo 19: Adolesanlar için advers ilaç reaksiyonları**

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

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

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

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Elektrokardiyogram PR kısalması<br>Hemoglobin azalması<br>Yüksek yoğunluklu lipoprotein azalması<br>Düşük yoğunluklu lipoprotein azalması | | |
| **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar** | | | Kasıtlı doz aşımı | | |

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

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

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

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

*Sınıfı ilgilendiren olaylar*

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

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda elde edilen deneyim:
Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda, tahmini 560 mg lurasidon alan bir hastada kazara veya kasıtlı olarak lurasidon doz aşımı tespit edilmiştir. Söz konusu hasta sekel olmaksızın iyileşmiş ve lurasidon tedavisine iki ay daha devam etmiştir.

Doz aşımının tedavisi:
Lurasidon için bilinen spesifik antidot yoktur. Doz aşımının tedavisinde, yakın tıbbi gözetim ve izleme de dahil olmak üzere destekleyici bakım sağlanmalı ve çoklu ilaç kullanımı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Olası aritmiler için sürekli elektrokardiyografik izleme de dahil olmak üzere kardiyovasküler izleme derhal başlatılmalıdır. Antiaritmik tedavi uygulanacaksa, disopiramid, prokainamid ve kinidinin, akut lurasidon doz aşımı yaşayan hastalara uygulandığında teorik olarak aditif QT uzatıcı etkilere neden olabileceği riski göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer şekilde, bretilyumun alfa bloker özellikleri lurasidon ile birlikte aditif etkilere ve dolayısıyla sorun yaratan hipotansiyona yol açabilir.

Hipotansiyon ve dolaşım kollapsı uygun önlemlerle tedavi edilmelidir. Beta stimülasyonu, lurasidona bağlı alfa blokajı durumunda hipotansiyonu kötüleştirebileceğinden, epinefrin ve dopamin veya beta-agonist aktivitesi olan diğer sempatomimetikler kullanılmamalıdır. Şiddetli ekstrapiramidal semptomlar görülmesi halinde, antikolinerjik ilaçlar verilmelidir.

Gastrik lavaj (entübasyondan sonra hastanın bilinci kapalıysa) uygulanması ve laksatif ile birlikte aktif karbon verilmesi düşünülmelidir.

Doz aşımını takiben obtundasyon, nöbetler veya baş ve boyunda distonik reaksiyon olasılığı, indüklenmiş emezis ile aspirasyon riski yaratabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi psikoleptikler, antipsikotikler, indol türevleri
ATC Kodu: N05AE05

Etki mekanizması:
Lurasidon, dopamin ve monoamin etkilerini bloke eden selektif bir ajandır. Lurasidon, dopaminerjik D2, serotonerjik 5-HT2A ve 5-HT7 reseptörlerine sırasıyla 0.994, 0.47 ve 0.495 nM yüksek bağlanma afinitesi ile kuvvetlice bağlanır. Lurasidon, ayrıca α2c-adrenerjik reseptörler ve α2a-adrenerjik resöptörlerini sırasıyla 10.8 ve 40.7 nM bağlanma afinitesi ile bloke eder. Lurasidon 5HT-1A reseptöründe 6.38 nM bağlanma afinitesiyle kısmi agonizm de gösterir. Lurasidon, histaminerjik veya muskarinik reseptörlere bağlanmaz.

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

Lurasidonun şizofreni ve bipolar depresyon tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, şizofreni ve bipolar depresyondaki etkililiğine, merkezi dopamin D2 ve serotonin Tip 2 ($5HT_{2A}$) reseptör antagonizmasının bir kombinasyonu aracılık edebilir.

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

Lurasidon, dopamin D2 reseptörlerine (Ki 1 nM) ve serotonin 5-$HT_{2A}$ (Ki 0.5 nM) ve 5-$HT_7$ (Ki 0.5 nM) reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan bir antagonisttir. Ayrıca insan $\alpha_{2C}$ adrenerjik reseptörlerine orta derecede afinite ile bağlanır (Ki 11 nM), serotonin 5-$HT_{1a}$ (Ki 6.4 nM) reseptörleri için kısmi agonisttir ve $\alpha_{2A}$ adrenerjik reseptörlerinin antagonistidir (Ki 41 nM). Lurasidon histamin $H_1$ ve muskarinik $M_1$ reseptörlerine çok az afinite gösterir veya hiç göstermez (IC50 > 1.000 nM).

*EKG değişimleri*
Lurasidonun QTc aralığına olan etkileri, günde 120 mg, günde 600 mg lurasidon dozları ile tedavi edilen ve çalışmayı tamamlayan şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan 43 hastayla yapılan randomize, çift kör, çoklu doz, paralel kapsamlı bir QT çalışmasında değerlendirilmiştir. Bireysel düzeltme yöntemine (QTcI) dayalı olarak başlangıç düzeyine göre ayarlanmış QTc aralıklarındaki maksimum ortalama (üst 1 taraflı, %95 CI) artış, 120 mg ve 600 mg doz grupları için sırasıyla 7,5 (11,7) msn ve 4,6 (9,5) msn olup doz uygulamasından 2 ila 4 saat sonra kaydedilmiştir. Bu çalışmada belirgin bir doz (maruziyet)-yanıt ilişkisi belirlenmemiştir.

Şizofreni ve bipolar depresyon için yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmalarda, lurasidon veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda 500 msn'yi aşan başlangıç sonrası QT uzamaları bildirilmemiştir.

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

**Tablo 20: Şizofreni Yetişkin Çalışmaları: Şizofreni için Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) Toplam Skor - D1050229, D1050231 ve D1050233 çalışmaları için başlangıçtan 6 Haftaya kadar değişiklik: Tedavi Amaçlı Analiz Seti**

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

(a) Çalışma D1050231'de olanzapin 15 mg, Çalışma D1050233'de ketiapin uzatılmış salım (XR) 600 mg.
N model tahmini başına denek sayısıdır
(b) Lurasidon için plaseboya karşı p değerleri çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmıştır. Olanzapin ve ketiapin XR için plaseboya karşı P değerleri ayarlanmamıştır.

Kısa süreli çalışmalarda tutarlı olmayan doz-cevap korelasyonu gözlenmiştir.

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

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

Primer etkililik sonuçları Tablo 21'te verilmiştir.

**Tablo 21: Primer etkililik sonuçları (PANSS Toplam Skor) - Başlangıçtan 6 Haftaya kadar değişiklik - Adolesan şizofreni çalışması D1050301 için MMRM: Tedavi Amaçlı Analiz Seti**

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

N model tahmini başına denek sayısıdır.
(a) Plaseboya karşı lurasidon için p-değerleri çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmıştır.

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

104 haftalık bir uzatma çalışması (Çalışma D1050302), çeşitli endikasyonların önceki üç çalışmasında 6 haftalık tedavi periyodunu tamamlayan pediyatrik deneklerde esnek şekilde dozlanan lurasidonun [18.5, 37, 55.5 veya 74 mg (20, 40, 60 veya 80 mg lurasidon

hidroklorüre eşdeğer)/gün] uzun süreli güvenliliğini, tolerabilitesini ve etkililiğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Sadece Çalışma D1050301'de kayıtlı olan 271 şizofreni hastası için sonuçlar incelendiğinde, bunlardan 186 denek (% 68.6) 52 haftayı tamamlamıştır ve 156 (% 57.6) denek, lurasidon 18.5 - 74 mg (20 - 80 mg lurasidon hidroklorüre eşdeğer) / gün ile 104 haftalık esnek dozlamayı tamamlamıştır.

Pediyatrik kullanım:

*Şizofreni*
Lurasidonun 40 mg/gün ve 80 mg/gün dozlarının adolesanlarda (13-17 yaş) şizofreni tedavisi için güvenliliği ve etkililiği 326 adolesan hasta ile yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada belirlenmiştir.

Lurasidonun güvenliliği ve etkililiği şizofrenisi olan 13 yaşından küçük pediyatrik hastalarda belirlenmemiştir.

*Bipolar depresyon*
Lurasidonun 20 ila 80 mg/gün dozlarının pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) bipolar depresyon tedavisi için güvenliliği ve etkililiği 347 pediyatrik hasta ile yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada belirlenmiştir

Lurasidonun güvenliliği ve etkililiği bipolar depresyonu olan 10 yaşından küçük pediyatrik hastalarda belirlenmemiştir.

*Otizm bozukluğuna bağlı irritabilite*
Lurasidonun pediyatrik hastalarda otistik bozukluğa bağlı irritabilite tedavisindeki etkililiği belirlenmemiştir.

Mental Bozuklukların Tanısı ve İstatistiksel El Kitabı, 4. Baskı, Metin Revizyonu [DSM-IV-TR] kriterlerine göre tanı konulan otistik bozukluğa bağlı irritabilitesi olan 6-17 yaş arası pediyatrik hastaların tedavisi için lurasidon 20 mg/gün ve 60 mg/gün dozlarının değerlendirildiği 6 haftalık bir çalışmada etkililik görülmemiştir. Sonlanım Noktasında (6. Hafta) Aberan Davranış Kontrol Listesinin (ABC) irritabilite alt ölçeğinde başlangıca göre iyileşme ile ölçülen çalışmanın primer amacına ulaşılamamıştır. Toplam 149 hasta lurasidon veya plaseboya randomize edilmiştir. Kusma, özellikle 6-12 yaş arası çocuklarda (lurasidon kullanan 18 hastanın 13'ünde kusma) diğer lurasidon çalışmalarında bildirilenden daha yüksek bir oranda meydana gelmiştir (20 mg için 4/49 veya %8, 60 mg için 14/51 veya %27 ve plasebo için 2/49 veya %4).

Kısa süreli, plasebo kontrollü üç çalışmadan şizofreni, bipolar depresyon veya otistik bozukluğu olan pediyatrik hastaların (6 ila 17 yaş) dahil edildiği uzun süreli, açık etiketli bir çalışmada, hastaların %54'ü (378/701) 104 hafta boyunca lurasidon almıştır. Bu çalışmada muhtemelen ilaçla ilişkili olduğu düşünülen ve lurasidon alan yetişkinlerde bildirilmemiş olan bir advers olay meydana gelmiştir: 10 yaşında bir erkek priapizm göstergesi olarak uzun süreli, ağrılı bir ereksiyon yaşamış ve bu durum tedavinin kesilmesine neden olmuştur.

Bu çalışmada, açık etiketli başlangıç döneminden 104. haftaya kadar boydaki ortalama artış 4,94 cm olmuştur. Normal gelişim için ayarlama yapmak amacıyla, çocukların ve adolesanların doğal gelişiminin yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş popülasyon standartlarıyla karşılaştırılarak normalleştirildiği z- puanları (standart sapma [SD] cinsinden ölçülen) elde edilmiştir. <0,5 SD'lik bir z-puanı değişikliği klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Bu çalışmada, açık etiketli başlangıç döneminden 104. haftaya kadar boy z- puanındaki ortalama değişim +0,05 SD olmuştur, bu da normal büyüme eğrisinden minimum sapma olduğunu göstermektedir.

*Jüvenil hayvanlar ile yapılan çalışmalar*
MRHD'nin (mg/$m^2$ bazında) 0,2 katı gibi düşük dozlarda büyüme, fiziksel ve nöro-davranışsal gelişim üzerinde advers etkiler görülmüştür. Lurasidon sıçanlara postnatal 21 ila 91. günler arasında (bu dönem insanlarda çocukluk, adolesan dönem ve genç yetişkinliğe karşılık gelmektedir) 160 mg/gün olan maksimum tavsiye edilen yetişkin insan dozunun (MRHD) (mg/$m^2$ bazında) 0,2 ila 10 katı (erkekler) ve 20 katı (dişiler) olan 3, 30 ve 150 (erkekler) veya 300 (dişiler) mg/kg/gün dozlarında oral olarak uygulanmıştır. Advers etkiler arasında mg/$m^2$ bazında her iki cinsiyette de MRHD'nin 2 katı dozda femur uzunluğu, kemik mineral içeriği, vücut ve beyin ağırlıklarında doza bağlı azalmalar ve her iki cinsiyette de MRHD'nin 0,2 ve 2 katında motor hiperaktivite kaydedilmiştir. Kadınlarda, MRHD'nin 2 katı dozda cinsel olgunluğa ulaşmada gecikme görülmüş ve bu durum serum östradiol seviyesinin düşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Sütten kesilme sonrası erken dönemde her iki cinsiyette de ölüm meydana gelmiş ve bazı erkek yavrular mg/$m^2$ bazında MRHD'nin 2 katı kadar düşük dozlarda sadece 4 uygulamadan sonra ölmüştür. Histopatolojik bulgular arasında mg/$m^2$ bazında MRHD'nin 10 katı dozda erkeklerde tiroidlerde kolloid artışı ve prostat enflamasyonu, mg/$m^2$ bazında MRHD'nin 0,2 katı kadar düşük dozlarda ise meme bezi hiperplazisi, vajinal mukifikasyon artışı ve yumurtalık atretik foliküllerinde artış kaydedilmiştir. Bu bulguların bir kısmı, her iki cinsiyette de tüm dozlarda görülen geçici serum prolaktin yükselmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, üreme parametrelerinde (fertilite, konsepsiyon indeksleri, spermatogenez, östrus döngüsü, gestasyon uzunluğu, doğum, doğan yavru sayısı) herhangi bir doz seviyesinde değişiklik olmamıştır. Nörodavranışsal değişiklikler açısından etkisiz doz erkeklerde mg/$m^2$ bazında MRHD'nin 0,2 katı olup kadınlarda belirlenememiştir. Her iki cinsiyette de büyüme ve fiziksel gelişim açısından etkisiz doz, mg/$m^2$ bazında MRHD'nin 0,2 katıdır.

Geriyatrik kullanım:
Lurasidon ile yapılan klinik çalışmalara katılan 65 yaş ve üzeri hasta sayısı, bu hastaların genç hastalardan farklı yanıt verip vermediğini belirlemek için yeterli olmamıştır. Psikozu olan yaşlı hastalarda (65-85), lurasidon konsantrasyonları (20 mg/gün) genç hastalarınkine benzer seyretmiştir. Yalnızca yaş nedeniyle doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı bilinmemektedir.

Lurasidon ile tedavi edilen demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastalarda plaseboya kıyasla ölüm riski artmıştır. Lurasidon demansa bağlı psikozu olan hastaların tedavisi için onaylı değildir.

Böbrek yetmezliği:
Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl<50 mL/dakika) tavsiye edilen maksimum doz azaltılmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların (CrCl <50 mL/dakika) lurasidona maruziyeti böbrek fonksiyonları normal olan hastalara göre daha yüksektir. Daha fazla maruziyet, lurasidon ile ilişkili advers reaksiyon riskini artırabilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı >7) tavsiye edilen maksimum doz azaltılmalıdır. Orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh skoru >7) olan hastaların lurasidona maruziyeti genellikle karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre daha yüksektir. Daha fazla maruziyet, lurasidon ile ilişkili advers reaksiyon riskini artırabilmektedir.
Diğer spesifik popülasyonlar:
Hastanın cinsiyeti, ırkı veya sigara içme durumuna göre lurasidon için dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Klinik çalışmalar:

Şizofreni

*Yetişkinler*
Lurasidonun şizofreni tedavisindeki etkililiği, DSM-IV şizofreni kriterlerini karşılayan yetişkin hastalarda (ortalama yaş 38,4, dağılım 18-72) yapılan beş kısa süreli (6 haftalık), plasebo kontrollü çalışmada belirlenmiştir. Test hassasiyetini değerlendirmek için iki çalışmaya bir aktif kontrol kolu (olanzapin veya uzatılmış salımlı ketiapin) dahil edilmiştir.

Bu çalışmalarda psikiyatrik belirti ve semptomları değerlendirmek için çeşitli araçlar kullanılmıştır:
1. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), şizofrenide ilaç tedavisinin etkilerini değerlendirmek için kullanılan çok maddeli bir genel psikopatoloji envanteridir. PANSS toplam puanları 30 ile 210 arasında değişmektedir.

2. PANSS'tan türetilen Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRSd), öncelikle şizofreninin pozitif semptomlarına odaklanan çok maddeli bir envanter iken, PANSS şizofreninin daha geniş bir aralıktaki pozitif, negatif ve diğer semptomlarını içerir. BPRSd, 1 (mevcut değil) ile 7 (şiddetli) arasında puanlanan 18 maddeden oluşmaktadır. BPRSd puanları 18 ile 126 arasında değişmektedir.

3. Klinik Global İzlenim şiddet ölçeği (CGI-S), kişinin mevcut hastalık durumunun klinisyen tarafından 1 ila 7 puanlık bir ölçekte değerlendirildiği bir ölçektir.

Her bir araçla ilişkili sonlanım noktası, toplam puanın başlangıçtan 6. haftanın sonuna kadar olan değişimidir. Daha sonra bu değişiklikler ilaç ve kontrol gruplarındaki plasebo değişiklikleriyle karşılaştırılır.

Çalışmaların sonuçları aşağıda verilmiştir:
1. Çalışma 1: İki sabit lurasidon dozuyla (40 veya 120 mg/gün) yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bir çalışmada (N=145), Sonlanım Noktasında lurasidonun her iki dozu da BPRSd toplam puanı ve CGI-S açısından plasebodan üstün bulunmuştur.

2. Çalışma 2: Bir sabit lurasidon dozuyla (80 mg/gün) yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bir çalışmada (N=180), Sonlanım Noktasında lurasidon BPRSd toplam puanı ve CGI-S açısından plasebodan üstün bulunmuştur.

3. Çalışma 3: İki sabit lurasidon dozu (40 veya 120 mg/gün) ve bir aktif kontrol (olanzapin) ile yapılan 6 haftalık, plasebo ve aktif kontrollü bir çalışmada (N=473), her iki lurasidon dozu ve aktif kontrol Sonlanım Noktasında PANSS toplam puanı ve CGI-S açısından plasebodan üstün bulunmuştur.

4. Çalışma 4: Üç sabit lurasidon dozuyla (40, 80 veya 120 mg/gün) yapılan 6 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada (N=489), Sonlanım Noktasında lurasidonun sadece 80 mg/gün dozu PANSS toplam puanı ve CGI-S açısından plasebodan üstün bulunmuştur.

5. Çalışma 5: İki sabit lurasidon dozu (80 veya 160 mg/gün) ve bir aktif kontrol (uzatılmış salımlı ketiapin) ile yapılan 6 haftalık, plasebo ve aktif kontrollü bir çalışmada (N=482), her iki lurasidon dozu ve aktif kontrol Sonlanım Noktasında PANSS toplam puanı ve CGI-S açısından plasebodan üstün bulunmuştur.

Sonuç olarak, lurasidonun 40, 80, 120 ve 160 mg/gün dozlarındaki etkililiği belirlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22: Yetişkin şizofreni hastalarındaki çalışmaların primer etkililik sonuçları (BPRSd veya PANSS puanları)

| Çalışma | Tedavi Grubu | Primer Etkililik Ölçütü: BPRsd | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Ortalama Başlangıç Puanı (SD) | Başlangıca Göre LS Ortalama Değişimi (SE) | Plasebo Çıkartılmış Fark[a] (%95 CI) |
| 1 | Lurasidon (40 mg/gün)* | 54,2 (8,8) | -9,4 (1,6) | -5,6 (-9,8, -1,4) |
| | Lurasidon (120 mg/gün)* | 52,7(7,6) | -11 (1,6) | -6,7 (-11, -2,5) |
| | Plasebo | 54,7(8,1) | -3,8 (1,6) | — |
| 2 | Lurasidon (80 mg/gün)* | 55,1 (6) | -8,9 (1,3) | -4,7 (-8,3, -1,1) |
| | Plasebo | 56,1 (6,8) | -4,2 (1,4) | — |
| 3 | | Primer Etkililik Ölçütü: PANSS | | |
| | Lurasidon (40 mg/gün)* | 96,6 (10,7) | -25,7 (2) | -9,7 (-15,3, -4,1) |
| | Lurasidon (120 mg/gün)* | 97,9 (11,3) | -23,6 (2,1) | -7,5 (-13,4, -1,7) |
| | Olanzapin (15 mg/gün)*[b] | 96,3 (12,2) | -28,7(1,9) | -12,6 (-18,2, -7,9) |
| | Plasebo | 95,8 (10,8) | -16 (2,1) | — |
| 4 | Lurasidon (40 mg/gün) | 96,5 (11,5) | -19,2 (1,7) | -2,1 (-7, 2,8) |
| | Lurasidon (80 mg/gün)* | 96 (10,8) | -23,4 (1,8) | -6,4 (-11,3, -1,5) |
| | Lurasidon (120 mg/gün) | 96 (9,7) | -20,5 (1,8) | -3,5 (-8,4, 1,4) |
| | Plasebo | 96,8 (11,1) | -17 (1,8) | — |
| 5 | Lurasidon (80 mg/gün)* | 97,7 (9,7) | -22,2 (1,8) | -11,9 (-16,9, -6,9) |
| | Lurasidon (160 mg/gün)* | 97,5 (11,8) | -26,5 (1,8) | -16,2 (-21,2,-11,2) |
| | Uzatılmış salımlı Ketiapin (600 mg/gün)*[b] | 97,7 (10,2) | -27,8 (1,8) | -17,5 (-22,5,-12,4) |
| | Plasebo | 96,6 (10,2) | -10,3 (1,8) | — |

SD: standart sapma; SE: standart hata; LS Ortalama: en küçük kareler ortalaması; CI: güven aralığı, çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamış.
[a] Başlangıca göre en küçük kareler ortalamasındaki değişim farkı
[b] Test hassasiyeti için dahil edilmiştir.
* Plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olan dozlar

Yaşa (65 yaş üstü hasta sayısı azdır), cinsiyete ve ırka göre nüfus alt gruplarının incelenmesinde, farklı yanıtlara ilişkin net bir kanıt bulunmamıştır.

*Adolesanlar (13-17 yaş)*
Lurasidonun etkililiği, şizofreni için DSM-IV-TR kriterlerini karşılayan adolesanlarda (13 ila 17 yaş) 6 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada belirlenmiştir (N=326). Hastalar lurasidonun iki sabit dozundan birine (40 veya 80 mg/gün) veya plaseboya randomize edilmiştir.

Psikiyatrik belirti ve semptomları değerlendirmek için kullanılan primer değerlendirme aracı PANSS'tır. Sekonder önemli araç ise CGI-S'dir.

Her iki doz grubu için de lurasidon, 6. haftada PANSS ve CGI-S puanlarındaki düşüş açısından plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Ortalama olarak, 80 mg/gün dozu, 40 mg/gün dozuna kıyasla ilave bir fayda sağlamamıştır.

Primer etkililik sonuçları Tablo 23'de verilmektedir.

Tablo 23: Adolesan şizofreni çalışmasındaki primer etkililik sonuçları (PANSS Toplam Puanı)

| **Tedavi Grubu** | | **Primer Etkililik Ölçütü: PANSS** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Ortalama Başlangıç Puanı (SD)** | **Başlangıca Göre LS Ortalama Değişimi (SE)** | **Plasebo Çıkartılmış Fark[a] (%95 CI)** |
| | Lurasidon (40 mg/gün)* | 94,5 (10,97) | -18,6 (1,59) | -8 (-12,4, -3,7) |
| | Lurasidon (80 mg/gün)* | 94 (11,12) | -18,3 (1,60) | -7,7 (-12,1, -3,4) |
| | Plasebo | 92,8 (11,08) | -10,5 (1,59) | — |

SD: standart sapma; SE: standart hata; LS Ortalama: en küçük kareler ortalaması; CI: güven aralığı, çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamış.
[a] Başlangıca göre en küçük kareler ortalamasındaki değişim farkı
* Plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olan dozlar

Bipolar I bozukluk ile ilişkili depresif epizodlar:

*Yetişkinler*

*Monoterapi*
Monoterapi olarak lurasidonun etkililiği, bipolar I bozuklukla ilişkili majör depresif epizodlar için DSM-IV-TR kriterlerini karşılayan, hızlı döngülü olan veya olmayan ve psikotik özellikleri olmayan yetişkin hastalarda (ortalama yaş 41,5 yıl, dağılım 18-74) yapılan 6 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada belirlenmiştir (N=485). Hastalar lurasidonun iki esnek doz aralığından birine (20 ila 60 mg/gün veya 80 ila 120 mg/gün) veya plaseboya randomize edilmiştir.

Bu çalışmada depresif semptomları değerlendirmek için kullanılan primer derecelendirme aracı, toplam puanları 0 (depresif özellik yok) ile 60 (maksimum puan) arasında değişen 10 maddelik klinisyen değerlendirmeli bir ölçek olan Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeğidir (MADRS). Primer sonlanım noktası, 6. haftada MADRS puanında başlangıca göre değişim olarak belirlenmiştir. Sekonder önemli araç ise, Klinik Global İzlenim-Bipolar Hastalık Şiddeti Ölçeği (CGI-BP-S) olup, kişinin mevcut hastalık durumunun klinisyen tarafından 7 puan üzerinden değerlendirildiği ve daha yüksek puanın daha yüksek hastalık şiddetini gösterdiği bir ölçektir.

Her iki doz grubu için de lurasidon, 6. haftada MADRS ve CGI-BP-S puanlarındaki düşüş açısından plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Primer etkililik sonuçları Tablo 24'te verilmektedir. Yüksek doz aralığı (günde 80 ila 120 mg), düşük doz aralığına (günde 20 ila 60 mg) kıyasla ortalama olarak ilave bir etkililik sergilememiştir.

*Lityum veya valproat ile ek tedavi*
Lityum veya valproat ile ek tedavi olarak lurasidonun etkililiği, bipolar I bozuklukla ilişkili majör depresif epizodlar için DSM-IV-TR kriterlerini karşılayan, hızlı döngülü olan veya olmayan ve psikotik özellikleri olmayan yetişkin hastalarda (ortalama yaş 41,7 yıl, dağılım 18-72) yapılan 6 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada belirlenmiştir (N=340). Lityum veya valproat tedavisinden sonra semptomları devam eden hastalar, esnek dozda 20 ila 120 mg/gün lurasidon veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

Bu çalışmada depresif semptomları değerlendirmek amacıyla kullanılan primer değerlendirme aracı MADRS'dır. Primer sonlanım noktası, 6. haftada MADRS puanında başlangıca göre değişim olarak belirlenmiştir. Sekonder önemli araç ise CGI-BP-S'dir.

Lurasidon, lityum veya valproat ile ek tedavi olarak 6. haftada MADRS ve CGI-BP-S puanlarının azaltılmasında plasebodan üstün bulunmuştur (Tablo 24).

Tablo 24: Bipolar I bozuklukla ilişkili depresif epizodlara yönelik yetişkin çalışmalarındaki primer etkililik sonuçları (MADRS puanları)

| Çalışma | Tedavi Grubu | Primer Etkililik Ölçütü: MADRS | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Ortalama Başlangıç Puanı (SD) | Başlangıca Göre LS Ortalama Değişimi (SE) | Plasebo Çıkartılmış Fark[a] (%95 CI) |
| Monoterapi çalışması | Lurasidon (20-60 mg/gün)* | 30,3 (5) | -15,4 (0,8) | -4,6 (-6,9, -2,3) |
| | Lurasidon (80-120 mg/gün)* | 30,6 (4,9) | -15,4 (0,8) | -4,6 (-6,9, -2,3) |
| | Plasebo | 30,5 (5) | -10,7 (0,8) | — |
| Ek tedavi çalışması | Lurasidon (20-120 mg/gün)* + lityum veya valproat | 30,6 (5,3) | -17,1 (0,9) | -3,6 (-6, -1,1) |
| | Plasebo + lityum veya valproat | 30,8 (4,8) | -13,5 (0,9) | — |

SD: standart sapma; SE: standart hata; LS Ortalama: en küçük kareler ortalaması; CI: güven aralığı, çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamış.
[a] Başlangıca göre en küçük kareler ortalamasındaki değişim farkı
* Plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olan tedavi grubu

*Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)*
Lurasidonun etkililiği, bipolar I bozuklukla ilişkili majör depresif epizodlar için DSM-5 kriterlerini karşılayan, hızlı döngülü olan veya olmayan ve psikotik özellikleri olmayan pediyatrik hastalarda (10-17 yaş) yapılan 6 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada belirlenmiştir (N=343). Hastalar, esnek dozda 20 ila 80 mg/gün lurasidon veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Klinik çalışmanın sonunda hastaların çoğu (%67) günde 20 mg veya 40 mg doz almıştır.

Bu çalışmada depresif semptomları değerlendirmek için kullanılan primer derecelendirme ölçeği Çocuklar için Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Gözden Geçirilmiş (CDRS-R) toplam puanıdır. CDRS-R, toplam puanı 17 ile 113 arasında değişen klinisyen tarafından değerlendirilen 17 maddelik bir ölçektir. Primer sonlanım noktası, 6. haftada CDRS-R puanında başlangıca göre değişim olarak belirlenmiştir. Sekonder önemli sonlanım noktası CGI- BP-S depresyon puanının başlangıca göre değişimi olarak belirlenmiştir.

Lurasidon, 6. haftada CDRS-R toplam puanı ve CGI-BP-S depresyon puanını azaltmada plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Primer etkililik sonuçları Tablo 25'de verilmektedir

Tablo 25: Pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) Bipolar I bozuklukla ilişkili depresif epizodlar (CDRS-R toplam puanı) çalışmasındaki primer etkililik sonuçları

| Tedavi Grubu | Primer Etkililik Ölçütü: CDRS-R | | |
|---|---|---|---|
| | Ortalama Başlangıç Puanı (SD) | Başlangıca Göre LS Ortalama Değişimi (SE) | Plasebo Çıkartılmış Fark[a] (%95 CI) |
| Lurasidon (20 ila 80 mg/gün)* | 59,2 (8,24) | -21 (1,06) | -5,7 (-8,4, -3) |
| Plasebo | 58,6 (8,26) | -15,3 (1,08) | — |

SD: standart sapma; SE: standart hata; LS Ortalama: en küçük kareler ortalaması; CI: güven aralığı, çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamış.
[a] Başlangıca göre en küçük kareler ortalamasındaki değişim farkı
* Plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olan tedavi grubu

Klinik çalışma deneyimi:
Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullarda gerçekleştirildiği için, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları doğrudan başka bir ilacın klinik çalışmalarında elde edilen oranlarla karşılaştırılamaz ve bu oranlar klinik uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

*Yetişkinler*
Aşağıdaki veriler, plasebo kontrollü çalışmalarda şizofreni ve bipolar depresyon tedavisi için bir veya daha fazla lurasidon dozuna maruz kalan 3799 yetişkin hastayı içeren lurasidon için entegre bir klinik çalışma veri tabanından elde edilmiştir. Bu deneyim toplam 1250,9 hasta yılı deneyimine karşılık gelmektedir. Lurasidon ile tedavi edilen toplam 1106 hasta en az 24 hafta, yine lurasidon ile tedavi edilen 371 hasta ise en az 52 hafta ilaca maruz kalmıştır.

Çalışma tedavisine maruz kalma sırasında görülen advers olaylar, genel sorgulama ve gönüllü olarak bildirilen advers deneyimlerin yanı sıra fizik muayene, vital bulgular, ECG'ler, kilo ölçümleri ve laboratuvar incelemelerinin sonuçlarından elde edilmiştir. Advers deneyimler klinik araştırmacılar tarafından kendi terminolojileri kullanılarak kaydedilmiştir. Advers olay yaşayan bireylerin oranına ilişkin anlamlı bir tahmin sağlamak amacıyla, olaylar MedDRA terminolojisi kullanılarak standart kategorilere ayrılmıştır.

*Şizofreni*
Aşağıdaki bulgular, lurasidonun 20 ila 160 mg (n=1508) arasında değişen günlük dozlarda uygulandığı kısa süreli, plasebo kontrollü pazarlama öncesi yetişkin şizofreni çalışmalarına dayanmaktadır.

*Yaygın görülen advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyonlar (insidans >%5 ve plasebo oranının en az iki katı) somnolans, akatizi, ekstrapiramidal semptomlar ve bulantı olmuştur.

*Tedavinin kesilmesini gerektiren advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %9,5'i (143/1508) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %9,3'ünde (66/708) advers reaksiyonlar nedeniyle tedavi kesilmiştir. Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda en az %2 ve plasebo oranının en az iki katı oranında tedavinin kesilmesini gerektiren herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

*Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda insidansı %2 veya daha fazla olan advers reaksiyonlar:* Akut tedavi sırasında (şizofreni hastalarında 6 haftaya kadar) meydana gelen ve lurasidon kullanımı ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar (%2 veya daha fazla insidans, en yakın yüzdeye yuvarlanmış ve lurasidon insidansı plasebodan daha fazla) Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Kısa süreli yetişkin şizofreni çalışmalarında lurasidon ile tedavi edilen hastaların %2 veya daha fazlasında ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek insidansta meydana gelen advers reaksiyonlar

| **Reaksiyon Bildiren Hastaların Yüzdesi** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Lurasidon** | | | | | |
| **Vücut Sistemi veya Organ Sınıfı** | **Plasebo (N=708) (%)** | **20 mg/gün (N=71) (%)** | **40 mg/gün (N=487) (%)** | **80 mg/gün (N=538) (%)** | **120 mg/gün (N=291) (%)** | **160 mg/gün (N=121) (%)** | **Tüm Lurasidon (N=1508) (%)** |
| **Gastrointestinal Hastalıklar** | | | | | | | |
| Bulantı | 5 | 11 | 10 | 9 | 13 | 7 | 10 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kusma | 6 | 7 | 6 | 9 | 9 | 7 | 8 |
| Dispepsi | 5 | 11 | 6 | 5 | 8 | 6 | 6 |
| Tükürük Hipersekresyonu | <1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 |
| **Kas-İskelet ve Bağ Dokusu Hastalıkları** | | | | | | | |
| Sırt Ağrısı | 2 | 0 | 4 | 3 | 4 | 0 | 3 |
| **Sinir Sistemi Hastalıkları** | | | | | | | |
| Somnolans* | 7 | 15 | 16 | 15 | 26 | 8 | 17 |
| Akatizi | 3 | 6 | 11 | 12 | 22 | 7 | 13 |
| Ekstrapiramidal Bozukluk | 6 | 6 | 11 | 12 | 22 | 13 | 14 |
| Baş Dönmesi | 2 | 6 | 4 | 4 | 5 | 6 | 4 |
| **Psikiyatrik Hastalıklar** | | | | | | | |
| İnsomni | 8 | 8 | 10 | 11 | 9 | 7 | 10 |
| Ajitasyon | 4 | 10 | 7 | 3 | 6 | 5 | 5 |
| Anksiyete | 4 | 3 | 6 | 4 | 7 | 3 | 5 |
| Huzursuzluk | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 2 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

* Somnolans terimi hipersomni, hipersomnolans, sedasyon ve somnolans advers olaylarını kapsamaktadır.

** Ekstrapiramidal semptomlar terimi şu advers olayları kapsamaktadır: bradikinezi, Parkinson hastalarında görülen kas sertliği, salya akması, distoni, ekstrapiramidal bozukluk, hipokinezi, kas sertliği, okülojirik kriz, oromandibular distoni, Parkinsonizm, psikomotor gerilik, dil spazmı, tortikolis, titreme ve trismus.

*Şizofreni çalışmalarındaki doza bağlı advers reaksiyonlar:*
Akatizi ve ekstrapiramidal semptomların doza bağlı olduğu görülmüştür. Akatizi sıklığı 120 mg/gün dozuna kadar dozla birlikte artış göstermiştir (Lurasidon 20 mg için %5,6, lurasidon 40 mg için %10,7, lurasidon 80 mg için %12,3 ve lurasidon 120 mg için %22). 160 mg/gün alan hastaların %7,4'ünde (9/121) akatizi bildirilmiştir. Plasebo alan hastaların %3,0'unda akatizi meydana gelmiştir. Ekstrapiramidal semptomların sıklığı 120 mg/gün dozuna kadar dozla birlikte artış göstermiştir (lurasidon 20 mg için %5,6, lurasidon 40 mg için %11,5, lurasidon 80 mg için %11,9 ve lurasidon 120 mg için %22).

*Bipolar depresyon (monoterapi):*
Aşağıdaki bulgular, lurasidonun 20 ila 120 mg arasında değişen günlük dozlarda uygulandığı kısa süreli, plasebo kontrollü pazarlama öncesi yetişkin bipolar depresyon çalışmasına dayanmaktadır (n=331).

*Yaygın görülen advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyonlar (her iki doz grubunda da insidans >%5 ve plasebo oranının en az iki katı) akatizi, ekstrapiramidal semptomlar, somnolans, bulantı, kusma, diyare ve anksiyetedir.

*Tedavinin kesilmesini gerektiren advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %6'sı (20/331) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %5,4'ünde (9/168) advers reaksiyonlar nedeniyle tedavi kesilmiştir. Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda en az %2 ve plasebo oranının en az iki katı oranında tedavinin kesilmesini gerektiren herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

*Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda insidansı %2 veya daha fazla olan advers reaksiyonlar:* Akut tedavi sırasında (bipolar depresyon hastalarında 6 haftaya kadar) meydana

gelen ve lurasidon kullanımı ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar (%2 veya daha fazla insidans, en yakın yüzdeye yuvarlanmış ve lurasidon insidansı plasebodan daha fazla) Tablo 27'da gösterilmiştir.

Tablo 27: Kısa süreli yetişkin bipolar depresyon monoterapi çalışmasında lurasidon ile tedavi edilen hastaların %2 veya daha fazlasında ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek insidansta meydana gelen advers reaksiyonlar

| | **Reaksiyon Bildiren Hastaların Yüzdesi** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Vücut Sistemi veya Organ Sınıfı** | **Plasebo (n=168) (%)** | **Lurasidon 20-60 mg/gün (N=164) (%)** | **Lurasidon 80-120 mg/day (N=167) (%)** | **Tüm Lurasidon (N=331) (%)** |
| **Gastrointestinal Hastalıklar** | | | | |
| Bulantı | 8 | 10 | 17 | 14 |
| Ağız Kuruluğu | 4 | 6 | 4 | 5 |
| Kusma | 2 | 2 | 6 | 4 |
| Diyare | 2 | 5 | 3 | 4 |
| **Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar** | | | | |
| Nazofarenjit | 1 | 4 | 4 | 4 |
| İnfluenza | 1 | <1 | 2 | 2 |
| İdrar Yolu Enfeksiyonu | <1 | 2 | 1 | 2 |
| **Kas-İskelet ve Bağ Dokusu Hastalıkları** | | | | |
| Sırt Ağrısı | <1 | 3 | <1 | 2 |
| **Sinir Sistemi Hastalıkları** | | | | |
| Ekstrapiramidal Semptomlar* | 2 | 5 | 9 | 7 |
| Akatizi | 2 | 8 | 11 | 9 |
| Somnolans** | 7 | 7 | 14 | 11 |
| **Psikiyatrik Hastalıklar** | | | | |
| Anksiyete | 1 | 4 | 5 | 4 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır

* Ekstrapiramidal semptomlar terimi şu advers olayları kapsamaktadır: bradikinezi, Parkinson hastalarında görülen kas sertliği, salya akması, distoni, ekstrapiramidal bozukluk, glabella refleksinde anormallik, hipokinezi, kas sertliği, okülojirik kriz, oromandibular distoni, Parkinsonizm, psikomotor gerilik, dil spazmı, tortikolis, titreme ve trismus.

** Somnolans terimi hipersomni, hipersomnolans, sedasyon ve somnolans advers olaylarını kapsamaktadır.

*Monoterapi çalışmasındaki doza bağlı advers reaksiyonlar:*

Kısa süreli, plasebo kontrollü yetişkin çalışmasında (düşük ve yüksek lurasidon doz aralıklarını içeren) herhangi bir doz grubunda lurasidon ile tedavi edilen hastalarda %5'ten daha yüksek insidansla ve her iki grupta da plasebodan daha yüksek oranda meydana gelen advers reaksiyonlar bulantı (%10,4, %17,4), somnolans (%7,3, %13,8), akatizi (%7,9, %10,8) ve ekstrapiramidal semptomlar (%4,9, %9) sırasıyla lurasidon 20 ila 60 mg/gün ve lurasidon 80 ila 120 mg/gün gruplarında görülmüştür.

*Bipolar depresyon*

*Lityum veya valproat ile ek tedavi:*

Aşağıdaki bulgular, lurasidonun lityum veya valproat ile ek tedavi olarak 20 ila 120 mg

arasında değişen günlük dozlarda uygulandığı iki kısa süreli, plasebo kontrollü pazarlama öncesi yetişkin bipolar depresyon çalışmasına dayanmaktadır (n=360).

*Yaygın görülen advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyonlar (insidans >%5 ve plasebo oranının en az iki katı) akatizi ve somnolans olmuştur.

*Tedavinin kesilmesini gerektiren advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %5,8'i (21/360) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %4,8'inde (16/334) advers reaksiyonlar nedeniyle tedavi kesilmiştir. Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda en az %2 ve plasebo oranının en az iki katı oranında tedavinin kesilmesini gerektiren herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

*Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda insidansı %2 veya daha fazla olan advers reaksiyonlar:* Akut tedavi sırasında (bipolar depresyon hastalarında 6 haftaya kadar) meydana gelen ve lurasidon kullanımı ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar (%2 veya daha fazla insidans, en yakın yüzdeye yuvarlanmış ve lurasidon insidansı plasebodan daha fazla) Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28: Kısa süreli yetişkin bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında lurasidon ile tedavi edilen hastaların %2 veya daha fazlasında ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek insidansta meydana gelen advers reaksiyonlar

| | **Reaksiyon Bildiren Hastaların Yüzdesi** | |
|---|---|---|
| **Vücut Sistemi veya Organ Sınıfı** | **Plasebo (N=334) (%)** | **Lurasidon 20 - 120 mg/gün (N=360) (%)** |
| **Gastrointestinal Hastalıklar** | | |
| Bulantı | 10 | 14 |
| Kusma | 1 | 4 |
| **Genel Bozukluklar** | | |
| Yorgunluk | 1 | 3 |
| **Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar** | | |
| Nazofarenjit | 2 | 4 |
| **Araştırmalar** | | |
| Kilo Artışı | <1 | 3 |
| **Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları** | | |
| İştah Artışı | 1 | 3 |
| **Sinir Sistemi Hastalıkları** | | |
| Ekstrapiramidal Semptomlar* | 9 | 14 |
| Somnolans** | 5 | 11 |
| Akatizi | 5 | 11 |
| **Psikiyatrik Hastalıklar** | | |
| Huzursuzluk | <1 | 4 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

* Ekstrapiramidal semptomlar terimi şu advers olayları kapsamaktadır: bradikinezi, Parkinson hastalarında görülen kas sertliği, salya akması, distoni, ekstrapiramidal bozukluk, glabella refleksinde anormallik, hipokinezi, kas sertliği, okülojirik kriz, oromandibular distoni, Parkinsonizm, psikomotor gerilik, dil spazmı, tortikolis, titreme ve trismus.

** Somnolans terimi hipersomni, hipersomnolans, sedasyon ve somnolans advers olaylarını kapsamaktadır.

*Adolesanlar*

*Şizofreni*

Aşağıdaki bulgular, lurasidonun 40 (N= 110) ila 80 mg (N=104) arasında değişen günlük dozlarda uygulandığı kısa süreli, plasebo kontrollü adolesan şizofreni çalışmasına dayanmaktadır.

*Yaygın görülen advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen adolesanlar (13 ila 17 yaş) arasında en yaygın görülen advers reaksiyonlar (insidans >%5 ve plasebo oranının en az iki katı) somnolans, bulantı, akatizi, ekstrapiramidal semptomlar (akatizi olmayan, sadece 40 mg), kusma ve rinore/rinit (sadece 80 mg) olmuştur.

*Tedavinin kesilmesini gerektiren advers reaksiyonlar:* Lurasidon ve plasebo ile tedavi edilen adolesanlar (13 ila 17 yaş) arasında advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma insidansı sırasıyla %4 ve %8'dir.

*Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda insidansı %2 veya daha fazla olan advers reaksiyonlar:* Akut tedavi sırasında (adolesan şizofreni hastalarında 6 haftaya kadar) meydana gelen ve lurasidon kullanımı ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar (%2 veya daha fazla insidans, en yakın yüzdeye yuvarlanmış ve lurasidon insidansı plasebodan daha fazla) Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29: Kısa süreli adolesan şizofreni çalışmasında lurasidon ile tedavi edilen hastaların %2 veya daha fazlasında ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek insidansta meydana gelen advers reaksiyonlar

| | **Reaksiyon Bildiren Hastaların Yüzdesi** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Vücut Sistemi veya Organ Sınıfı** | **Plasebo (N=112)** | **Lurasidon 40 mg/gün (N=110)** | **Lurasidon 80 mg/gün (N=104)** | **Lurasidon Tümü (N=214)** |
| **Gastrointestinal Hastalıklar** | | | | |
| Bulantı | 3 | 13 | 14 | 14 |
| Kusma | 2 | 8 | 6 | 8 |
| Diyare | 1 | 3 | 5 | 4 |
| Ağız Kuruluğu | 0 | 2 | 3 | 2 |
| **Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar** | | | | |
| Viral Enfeksiyon** | 6 | 11 | 10 | 10 |
| Rinit*** | 2 | <1 | 8 | 4 |
| Orofaringeal Ağrı | 0 | <1 | 3 | 2 |
| Taşikardi | 0 | 0 | 3 | 1 |
| **Sinir Sistemi Hastalıkları** | | | | |
| Somnolans* | 7 | 15 | 13 | 15 |
| Akatizi | 2 | 9 | 9 | 9 |
| Baş Dönmesi | 1 | 5 | 5 | 5 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır

* Somnolans terimi hipersomni, sedasyon ve somnolans advers olaylarını kapsamaktadır.

** Viral Enfeksiyon terimi nazofarenjit, grip, viral enfeksiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu advers olaylarını kapsamaktadır.

*** Rinit terimi rinit, alerjik rinit, rinore ve burun tıkanıklığı advers olaylarını kapsamaktadır.

*Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)*

*Bipolar depresyon*
Aşağıdaki bulgular, lurasidonun 20 ila 80 mg arasında değişen günlük dozlarda uygulandığı 10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasına dayanmaktadır (N=175).

*Yaygın görülen advers reaksiyonlar:* Lurasidon ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) en yaygın görülen advers reaksiyonlar (insidans >%5 ve plasebo oranının en az iki katı) bulantı, kilo artışı ve uykusuzluk olmuştur.

*Tedavinin kesilmesini gerektiren advers reaksiyonlar:* Lurasidon ve plasebo ile tedavi edilen pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş) arasında advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma insidansı sırasıyla %2 ve %2'dir.

*Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda insidansı %2 veya daha fazla olan advers reaksiyonlar: Akut* tedavi sırasında (pediyatrik bipolar depresyon hastalarında 6 haftaya kadar) meydana gelen ve lurasidon kullanımı ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar (%2 veya daha fazla insidans, en yakın yüzdeye yuvarlanmış ve lurasidon insidansı plasebodan daha fazla) Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30: Pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) 6 haftalık bipolar depresyon çalışmasında lurasidon ile tedavi edilen hastaların %2 veya daha fazlasında ve plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek insidansta meydana gelen advers reaksiyonlar

| | **Reaksiyon Bildiren Hastaların Yüzdesi** | |
|---|---|---|
| **Vücut Sistemi veya Organ Sınıfı** | **Plasebo (N=172)** | **Lurasidon 20 - 80 mg/gün (N=175)** |
| **Gastrointestinal Hastalıklar** | | |
| Bulantı | 6 | 16 |
| Kusma | 4 | 6 |
| Üst Karın Ağrısı | 2 | 3 |
| Diyare | 2 | 3 |
| Karın Ağrısı | 1 | 3 |
| **Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesi Koşulları** | | |
| Yorgunluk | 2 | 3 |
| **Araştırmalar** | | |
| Kilo Artışı | 2 | 7 |
| **Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları** | | |
| İştah azalması | 2 | 4 |
| **Sinir Sistemi Hastalıkları** | | |
| Somnolans* | 6 | 11 |
| Ekstrapiramidal Semptomlar** | 5 | 6 |
| Baş Dönmesi | 5 | 6 |
| **Psikiyatrik Hastalıklar** | | |
| İnsomni | 2 | 5 |
| Anormal Rüyalar | 2 | 2 |
| **Respiratuar, Torasik ve Mediastinal Hastalıklar** | | |
| Orofaringeal Ağrı | 2 | 2 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır
* Somnolans terimi hipersomni, hipersomnolans, sedasyon ve somnolans advers olaylarını kapsamaktadır.
** Ekstrapiramidal semptomlar terimi şu advers olayları kapsamaktadır: akatizi, Parkinson hastalarında görülen kas sertliği, distoni, hiperkinezi, eklem sertliği, kas sertliği, kas spazmları, kas-iskelet sertliği, okülojirik kriz, parkinsonizm, tardif diskinezi ve tremor

*Ekstrapiramidal semptomlar*

*Şizofreni*

Yetişkinler
Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmalarında, akatizi ve huzursuzluk hariç ekstrapiramidal semptomlarla (EPS) ilgili bildirilen olayların insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %13,5 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %5,8 olmuştur. Akatizi insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %12,9 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %3'tür. EPS'nin doz bazında insidansı Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 31: Yetişkin şizofreni çalışmalarında plaseboya kıyasla EPS insidansı

| | | Lurasidon | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Advers Olay Terimi** | **Plasebo (n=708) (%)** | **20 mg/gün (N=71) (%)** | **40 mg/gün (N=487) (%)** | **80 mg/gün (N=538) (%)** | **120 mg/gün (N=291) (%)** | **160 mg/gün (N=121) (%)** |
| **Tüm EPS olayları** | **9** | **10** | **21** | **23** | **39** | **20** |
| **Akatizi/Huzursuzluk hariç tüm EPS olayları** | **6** | **6** | **11** | **12** | **22** | **13** |
| Akatizi | 3 | 6 | 11 | 12 | 22 | 7 |
| Distoni* | <1 | 0 | 4 | 5 | 7 | 2 |
| Parkinsonizm** | 5 | 6 | 9 | 8 | 17 | 11 |
| Huzursuzluk | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır
* Distoni terimi distoni, okülojirik kriz, oromandibular distoni, dil spazmı, tortikolis ve trismus advers olaylarını kapsamaktadır.
** Parkinsonizm terimi bradikinezi, Parkinson hastalarında görülen kas sertliği, salya akması, ekstrapiramidal bozukluk, hipokinezi, kas sertliği, parkinsonizm, psikomotor gerilik ve titreme advers olaylarını kapsamaktadır.

Adolesanlar
Adolesanlarda yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni çalışmasında, akatizi ile ilgili olaylar hariç olmak üzere EPS insidansı, lurasidon ile tedavi edilen hastalar için 40 mg (%10) ve 80 mg (%7,7) tedavi gruplarında plaseboya (%3,6) kıyasla daha yüksektir; ve akatizi ile ilgili olayların insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %8,9 iken plasebo ile tedavi edilen hastalar için %1,8'dir. EPS'nin doz bazında insidansı Tablo 32'de verilmiştir.

Tablo 32: Adolesan şizofreni çalışmasında plaseboya kıyasla EPS insidansı

| | | Lurasidon | |
|---|---|---|---|
| **Advers Olay Terimi** | **Plasebo (n=112) (%)** | **40 mg/gün (N=110) (%)** | **80 mg/gün (N=104) (%)** |
| **Tüm EPS olayları** | **5** | **14** | **14** |
| **Akatizi/Huzursuzluk hariç tüm EPS olayları** | **4** | **7** | **7** |
| Akatizi | 2 | 9 | 9 |
| Parkinsonizm** | <1 | 4 | 0 |
| Diskinezi | <1 | <1 | 1 |
| Distoni* | 0 | <1 | 1 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır

* Distoni terimi distoni, trismus, okülojirik kriz, oromandibular distoni, dil spazmı ve tortikolis advers olaylarını kapsamaktadır.

** Parkinsonizm terimi bradikinezi, salya akması, ekstrapiramidal bozukluk, glabella refleksinde anormallik, hipokinezi, parkinsonizm ve psikomotor gerilik advers olaylarını kapsamaktadır.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasında, akatizi ve huzursuzluk hariç EPS ile ilgili bildirilen olayların insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %6,9 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %2,4 olmuştur. Akatizi insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %9,4 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %2,4'tür. EPS'nin doz grupları bazında insidansı Tablo 33'de verilmiştir.

Tablo 33: Yetişkin bipolar depresyon monoterapi çalışmasında plaseboya kıyasla EPS insidansı

| | | Lurasidon | |
|---|---|---|---|
| **Advers Olay Terimi** | **Plasebo (N=168) (%)** | **20 ila 60 mg/gün (N=164) (%)** | **80 - 120 mg/gün (N=167) (%)** |
| **Tüm EPS olayları** | **5** | **12** | **20** |
| **Akatizi/Huzursuzluk hariç tüm EPS olayları** | **2** | **5** | **9** |
| Akatizi | 2 | 8 | 11 |
| Distoni* | 0 | 0 | 2 |
| Parkinsonizm** | 2 | 5 | 8 |
| Huzursuzluk | <1 | 0 | 3 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır

* Distoni terimi distoni, okülojirik kriz, oromandibular distoni, dil spazmı, tortikolis ve trismus advers olaylarını kapsamaktadır.

** Parkinsonizm terimi bradikinezi, Parkinson hastalarında görülen kas sertliği, salya akması, ekstrapiramidal bozukluk, glabella refleksinde anormallik, hipokinezi, kas sertliği, parkinsonizm, psikomotor gerilik ve titreme advers olaylarını kapsamaktadır.

*Lityum veya valproat ile ek tedavi*

Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavisinde, akatizi ve huzursuzluk hariç EPS insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalarda %13,9, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %8,7 olarak bulunmuştur. Akatizi insidansı lurasidon ile tedavi

edilen hastalar için %10,8 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %4,8'dir. EPS insidansı Tablo 34'te verilmiştir.

Tablo 34: Yetişkin bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında plaseboya kıyasla EPS insidansı

| **Advers Olay Terimi** | **Plasebo (N=334) (%)** | **Lurasidon 20 - 120 mg/gün (N=360) (%)** |
|---|---|---|
| **Tüm EPS olayları** | **13** | **24** |
| **Akatizi/Huzursuzluk hariç tüm EPS olayları** | **9** | **14** |
| Akatizi | 5 | 11 |
| Distoni* | <1 | 1 |
| Parkinsonizm** | 8 | 13 |
| Huzursuzluk | <1 | 4 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır

* Distoni terimi distoni, okülojirik kriz, oromandibular distoni, dil spazmı, tortikolis ve trismus advers olaylarını kapsamaktadır.

** Parkinsonizm terimi bradikinezi, Parkinson hastalarında görülen kas sertliği, salya akması, ekstrapiramidal bozukluk, glabella refleksinde anormallik, hipokinezi, kas sertliği, parkinsonizm, psikomotor gerilik ve titreme advers olaylarını kapsamaktadır.

Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni ve bipolar depresyon çalışmalarında veriler objektif olarak ekstrapiramidal semptomlar (EPS) için Simpson Angus Derecelendirme Ölçeği (SAS), akatizi için Barnes Akatizi Ölçeği (BAS) ve diskineziler için Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği (AIMS) kullanılarak toplanmıştır.

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)

10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasında, akatizi ile ilgili olaylar hariç olmak üzere EPS insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için lurasidon 20 ila 80 mg/gün (%3,4) tedavi grubunda plaseboya (%3,5) kıyasla benzerdir ve akatizi ile ilgili olayların insidansı lurasidon ile tedavi edilen hastalar için %2,9 iken plasebo ile tedavi edilen hastalar için %3,5'tir. EPS'nin doz bazında insidansı Tablo 35'de verilmiştir.

Tablo 35: Pediyatrik hastalarda (10 ila 17 yaş) bipolar depresyon çalışmasında plaseboya kıyasla EPS insidansı

| **Advers Olay Terimi** | **Plasebo (N=172) (%)** | **Lurasidon 20 - 80 mg/gün (N=175) (%)** |
|---|---|---|
| **Tüm EPS olayları*** | **5** | **6** |
| **Akatizi/Huzursuzluk hariç tüm EPS olayları** | **4** | **3** |
| Akatizi | 4 | 3 |
| Parkinsonizm** | <1 | <1 |
| Distoni*** | 1 | <1 |
| Tükürük hipersekresyonu | <1 | <1 |
| Psikomotor hiperaktivite | 0 | <1 |
| Tardif Diskinezi | <1 | 0 |

Not: Sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır

* Ekstrapiramidal semptomlar terimi şu advers olayları kapsamaktadır: akatizi, Parkinson hastalarında

görülen kas sertliği, distoni, hiperkinezi, eklem sertliği, kas sertliği, kas spazmları, kas-iskelet sertliği, okülojirik kriz, parkinsonizm, tardif diskinezi ve tremor

** Parkinsonizm terimi bradikinezi, salya akması, ekstrapiramidal bozukluk, glabella refleksinde anormallik, hipokinezi, parkinsonizm ve psikomotor gerilik advers olaylarını kapsamaktadır.

*** Distoni terimi distoni, okülojirik kriz, oromandibular distoni, dil spazmı, tortikolis ve trismus advers olaylarını kapsamaktadır.

*Şizofreni*

Yetişkinler

Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda SAS, BAS ve AIMS'te başlangıca göre ortalama değişim, Barnes Akatizi Ölçeği global puanı hariç (Lurasidon, 0,1; plasebo, 0,0), plasebo ile tedavi edilen hastalarla benzerdir. Normalden anormal değere değişen hastaların yüzdesi BAS (Lurasidon, %14,4; plasebo, %7,1), SAS (Lurasidon, %5,0; plasebo, %2,3) ve AIMS (Lurasidon, %7,4; plasebo, %5,8) için lurasidon ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha yüksek olmuştur.

Adolesanlar

Lurasidon ile tedavi edilen adolesan şizofreni hastalarında SAS, BAS ve AIMS'te başlangıca göre ortalama değişim plasebo ile tedavi edilen hastalarla benzerdir. Normalden anormal değere değişen hastaların yüzdesi BAS (Lurasidon, %7,0; plasebo, %1,8), SAS (Lurasidon, %8,3; plasebo, %2,7) ve AIMS (Lurasidon, %2,8; plasebo, %0,9) için Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha yüksek olmuştur.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*

Lurasidon ile tedavi edilen yetişkin hastalarda SAS, BAS ve AIMS'te başlangıca göre ortalama değişim plasebo ile tedavi edilen hastalarla benzerdir. Normalden anormal değere değişen hastaların yüzdesi BAS (Lurasidon, %8,4; plasebo, %5,6), SAS (Lurasidon, %3,7; plasebo, %1,9) ve AIMS (Lurasidon, %3,4; plasebo, %1,2) için lurasidon ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha yüksek olmuştur.

*Lityum veya valproat ile ek tedavi*

Lurasidon ile tedavi edilen yetişkin hastalarda SAS, BAS ve AIMS'te başlangıca göre ortalama değişim plasebo ile tedavi edilen hastalarla benzerdir. Normalden anormal değere değişen hastaların yüzdesi BAS (Lurasidon, %8,7; plasebo, %2,1), SAS (Lurasidon, %2,8; plasebo, %2,1) ve AIMS (Lurasidon, %2,8; plasebo, %0,6) için Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha yüksek olmuştur.

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)

Lurasidon ile tedavi edilen 10 ila 17 yaş arası bipolar depresyonu olan pediyatrik hastalarda SAS, BAS ve AIMS'te başlangıca göre ortalama değişim plasebo ile tedavi edilen hastalarla benzerdir. Normalden anormal değere değişen hastaların yüzdesi BAS (Lurasidon, %4,6; plasebo, %2,4) ve SAS (Lurasidon, %0,6; plasebo, %0) için Lurasidon ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha yüksek olup AIMS (Lurasidon, %0; plasebo, %0) için aynı olmuştur.

*Distoni*

*Sınıf Etkisi:* Kas gruplarının uzun süreli anormal kasılmaları ile seyreden distoni semptomları, tedavinin ilk birkaç gününde duyarlı kişilerde ortaya çıkabilir. Distonik semptomlar arasında, boğazda gerginlik, yutma güçlüğü, nefes almada zorluk ve/veya dilin dışarı çıkması şeklinde ilerleyebilen boyun kaslarının spazmı yer almaktadır. Bu semptomlar düşük dozlarda ortaya

çıkabilirken, yüksek potensli birinci nesil antipsikotik ilaçların yüksek dozlarında daha sık ve daha şiddetli şekilde ortaya çıkar. Akut distoni riskinin erkeklerde ve genç yaş gruplarında daha yüksek olduğu görülmektedir.

*Şizofreni*

Yetişkinler
Kısa süreli, plasebo kontrollü şizofreni klinik çalışmalarında, plasebo alan hastaların %0,8'ine kıyasla lurasidon ile tedavi edilen hastaların %4,2'sinde (%0,0 Lurasidon 20 mg, %3,5 Lurasidon 40 mg, %4,5 Lurasidon 80 mg, %6,5 Lurasidon 120 mg ve %2,5 Lurasidon 160 mg) distoni meydana gelmiştir. Dördü Lurasidon 80 mg/gün ve üçü Lurasidon 120 mg/gün alan hastalar olmak üzere yedi hasta (%0,5, 7/1508) distonik olaylar nedeniyle klinik çalışmadan ayrılmıştır.

Adolesanlar
Kısa süreli, plasebo kontrollü, adolesan şizofreni çalışmasında, lurasidon ile tedavi edilen hastaların %1'inde (%1 Lurasidon 40 mg ve %1 Lurasidon 80 mg), plasebo alan hastaların %0'ına kıyasla distoni meydana gelmiştir. Hiçbir hasta distonik olaylar nedeniyle klinik çalışmadan ayrılmamıştır.

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*
Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasında, lurasidon ile tedavi edilen hastaların %0,9'unda (Lurasidon 20 ila 60 mg/gün ve Lurasidon 80 ila 120 mg/gün dozları için sırasıyla %0,0 ve %1,8), plasebo alan hastaların %0'ına kıyasla distoni meydana gelmiştir. Hiçbir hasta distonik olaylar nedeniyle klinik çalışmadan ayrılmamıştır.

*Lityum veya valproat ile ek tedavi*
Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında, plasebo alan deneklerin %0,6'sına kıyasla lurasidon ile tedavi edilen deneklerin (20 ila 120 mg) %1,1'inde distoni meydana gelmiştir. Hiçbir hasta distonik olaylar nedeniyle klinik çalışmadan ayrılmamıştır.

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)
10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasında, plasebo alan hastaların %1,2'sine kıyasla lurasidon ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında distoni meydana gelmiştir. Hiçbir hasta distonik olaylar nedeniyle klinik çalışmadan ayrılmamıştır.

*Lurasidonun pazarlama öncesi değerlendirmesi sırasında gözlemlenen diğer advers reaksiyonlar:*
2905 şizofreni hastasından oluşan pazarlama öncesi veri tabanında günde bir kez > 20 mg'lık çoklu dozlarda lurasidon ile tedavi edilen yetişkin hastalar tarafından bildirilen advers reaksiyonlar liste halinde aşağıda verilmiştir. Listelenen reaksiyonlar, klinik önemi olabilecek reaksiyonların yanı sıra farmakolojik veya diğer nedenlerle ilaçla ilişkili olması muhtemel reaksiyonlardır. Tablo 26'da listelenen veya lurasidonun ürün bilgisinde başka bir bölümde belirtilen reaksiyonlar dahil edilmemiştir.
Reaksiyonlar ayrıca organ sınıfına göre kategorize edilmiş ve aşağıdaki tanımlara göre azalan sıklık sırasına göre listelenmiştir: en az 1/100 hastada görülen (yaygın) (bu listede yalnızca plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen tablo sonuçlarında zaten listelenmemiş olanlar yer almaktadır); 1/100 ila 1/1000 hastada görülen (yaygın olmayan); ve 1/1000'den az hastada görülen (seyrek).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları: **Yaygın olmayan:** Anemi
Kardiyak hastalıklar: **Yaygın:** Taşikardi; **Yaygın olmayan:** 1. derece AV blok, anjina pektoris, bradikardi
Kulak ve iç kulak hastalıkları: **Yaygın olmayan:** Vertigo
Göz hastalıkları: **Yaygın:** Bulanık görme
Gastrointestinal hastalıklar: **Yaygın:** Karın ağrısı, diyare; **Yaygın olmayan:** Gastrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları: **Seyrek:** Ani ölüm
Araştırmalar: **Yaygın:** CPK artışı
Metabolizma ve beslenme hastalıkları: **Yaygın:** İştah azalması
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları: **Seyrek:** Rabdomiyoliz
Sinir sistemi hastalıkları: **Yaygın olmayan:** Serebrovasküler olay, dizartri
Psikiyatrik hastalıklar: **Yaygın olmayan:** Anormal rüyalar, panik atak, uyku bozukluğu
Renal ve üriner hastalıklar: **Yaygın olmayan:** Dizüri; **Seyrek:** Böbrek yetmezliği
Üreme sistemi ve meme hastalıkları: **Yaygın olmayan:** Amenore, dismenore; **Seyrek:** Meme büyümesi, meme ağrısı, galaktore, erektil disfonksiyon, priapizm
Deri ve deri altı doku hastalıkları: **Yaygın:** Döküntü, kaşıntı; **Seyrek:** Anjiyoödem
Vasküler hastalıklar: **Yaygın:** Hipertansiyon

*Klinik laboratuvar değişiklikleri*

*Şizofreni*

Yetişkinler
*Serum kreatinin:* Kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmalarda, serum kreatinininde başlangıca göre ortalama değişim lurasidon ile tedavi edilen hastalar için +0,05 mg/dL iken plasebo ile tedavi edilen hastalar için +0,02 mg/dL olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %3'ünde (43/1453) ve plasebo kullanan hastaların %1,6'sında (11/681) kreatinin değerleri normal seviyeden yüksek seviyeye çıkmıştır. Yüksek kreatinin değeri eşiği, her çalışma için merkezi laboratuvar tanımına bağlı olarak > 0,79 ila > 1,3 mg/dL arasında değişmiştir (Tablo 36).

Tablo 36: Yetişkin şizofreni çalışmalarında başlangıçta normal olan serum kreatinin değerlerinin çalışma sonlanım noktasında yüksek seviyelere değişimi

| **Laboratuvar Parametresi** | **Plasebo (N=708)** | **Lurasidon 20 mg/gün (N=71)** | **Lurasidon 40 mg/day (N=487)** | **Lurasidon 80 mg/day (N=538)** | **Lurasidon 120 mg/gün (N=291)** | **Lurasidon 160 mg/gün (N=121)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Serum Kreatinindeki Artış** | %2 | %1 | %2 | %2 | %5 | %7 |

Adolesanlar
*Serum kreatinin:* Kısa süreli, plasebo kontrollü, adolesan şizofreni çalışmasında, serum kreatinininde başlangıca göre ortalama değişim lurasidon ile tedavi edilen hastalar için -0,009 mg/dL iken plasebo ile tedavi edilen hastalar için +0,017 mg/dL olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %7,2'sinde (14/194) ve plasebo kullanan hastaların %2,9'unda (3/103) kreatinin değerleri normal seviyeden yüksek seviyeye (merkezi laboratuvar tanımına göre) çıkmıştır (Tablo 37).

Tablo 37: Adolesan şizofreni çalışmasında başlangıçta normal olan serum kreatinin değerlerinin çalışma sonlanım noktasında yüksek seviyelere değişimi

| **Laboratuvar Parametresi** | **Plasebo (N=103)** | **Lurasidon 40 mg/gün (N=97)** | **Lurasidon 80 mg/gün (N=97)** |
|---|---|---|---|
| **Serum Kreatinindeki Artış** | %2,9 | %7.2 | %7.2 |

*Bipolar depresyon*

Yetişkinler

*Monoterapi*
*Serum kreatinin:* Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, esnek dozlu, plasebo kontrollü bipolar depresyon monoterapi çalışmasında, serum kreatinininde başlangıca göre ortalama değişim lurasidon ile tedavi edilen hastalar için +0,01 mg/dL iken plasebo ile tedavi edilen hastalar için -0,02 mg/dL olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %2,8'inde (9/322) ve plasebo kullanan hastaların %0,6'sında (1/162) kreatinin değerleri normal seviyeden yüksek seviyeye çıkmıştır (Tablo 38).

Tablo 38: Yetişkin bipolar depresyon monoterapi çalışmasında başlangıçta normal olan serum kreatinin değerlerinin çalışma sonlanım noktasında yüksek seviyelere değişimi

| **Laboratuvar Parametresi** | **Plasebo (N=168)** | **Lurasidon 20 - 60 mg/gün (N=164)** | **Lurasidon 80 - 120 mg/gün (N=167)** |
|---|---|---|---|
| **Serum Kreatinindeki Artış** | <%1 | %2 | %4 |

*Lityum veya valproat ile ek tedavi*
*Serum kreatinin:* Yetişkinlerde yapılan kısa süreli, plasebo kontrollü pazarlama öncesi bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında, lurasidon ile tedavi edilen hastalarda serum kreatinin düzeyindeki başlangıca göre ortalama değişim +0,04 mg/dL iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda -0,01 mg/dL olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %4,3'ünde (15/360) ve plasebo kullanan hastaların %1,6'sında (5/334) kreatinin değerleri normal seviyeden yüksek seviyeye çıkmıştır (Tablo 39).

Tablo 39: Yetişkin bipolar depresyon ek tedavi çalışmalarında başlangıçta normal olan serum kreatinin değerlerinin çalışma sonlanım noktasında yüksek seviyelere değişimi

| **Laboratuvar Parametresi** | **Plasebo (N=334)** | **Lurasidon 20 - 120 mg/gün (N=360)** |
|---|---|---|
| **Serum Kreatinindeki Artış** | %2 | %4 |

Pediyatrik hastalar (10 ila 17 yaş)
*Serum kreatinin:* 10 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan 6 haftalık, plasebo kontrollü bipolar depresyon çalışmasında, serum kreatinininde başlangıca göre ortalama değişim lurasidon ile tedavi edilen hastalar için +0,021 mg/dL iken plasebo ile tedavi edilen hastalar için +0,009 mg/dL olmuştur. Lurasidon ile tedavi edilen hastaların %6,7'sinde (11/163) ve plasebo kullanan hastaların %4,5'inde (7/155) kreatinin değerleri normal seviyeden yüksek seviyeye (merkezi laboratuvar tanımına göre) çıkmıştır (Tablo 40).

Tablo 40: Pediyatrik hastalardaki (10 ila 17 yaş) bipolar depresyon çalışmasında başlangıçta normal olan serum kreatinin değerlerinin çalışma sonlanım noktasında yüksek seviyelere değişimi

| Laboratuvar Parametresi | Plasebo (N=155) | Lurasidon 20 - 80 mg/gün (N=163) |
|---|---|---|
| **Serum Kreatinindeki Artış** | %4,5 | %6,7 |

Pediyatrik hastalar (6 ila 17 yaş)
Şizofreni, bipolar depresyon veya otistik bozukluğu olan pediyatrik hastalarda yapılan 104 haftalık açık etiketli bir çalışmada, başlangıçtan 104. haftaya kadar serum kreatininindeki ortalama değişim +0,07 mg/dL olarak gerçekleşmiştir. Başlangıçta serum kreatinin seviyesi normal olan hastaların %6'sında sonlanım noktasında yüksek seviyeye doğru bir değişim görülmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

*Yetişkinler*
Lurasidonun aktivitesi esas olarak ana ilaca bağlıdır. Lurasidonun farmakokinetiği 20 mg ila 160 mg'lık toplam günlük doz aralığında dozla orantılıdır. Lurasidonun kararlı hal konsantrasyonlarına lurasidona başlandıktan sonraki 7 gün içinde ulaşılır.

40 mg lurasidon uygulamasının ardından ortalama (%CV) eliminasyon yarılanma ömrü 18 (7) saattir.

Emilim:
Lurasidon yaklaşık 1-3 saat içinde emilir ve doruk serum konsantrasyonlarına ulaşır. Uygulanan dozun yaklaşık %9-19'unun emilime uğradığı hesaplanmıştır.
Gıda etkisine yönelik bir çalışmada, lurasidon ortalama Cmaks ve AUC değerleri, açlık koşullarında gözlenen düzeylere kıyasla, gıda ile birlikte uygulandığında sırasıyla yaklaşık 3 kat ve 2 kat artmıştır. Lurasidon maruziyeti, öğünün 350 kaloriden 1000 kaloriye çıkarılmasından ve öğünün yağ oranından etkilenmemiştir.

Lurasidonun güvenlilik ve etkililiğinin belirlendiği klinik çalışmalarda, hastalardan günlük dozlarını yiyeceklerle birlikte almaları istenmiştir

Dağılım:
40 mg lurasidon uygulamasını takiben, ortalama (%CV) görünür dağılım hacmi 6173 (17,2) L olmuştur. Lurasidon serum proteinlerine yüksek oranda (~%99) bağlanmıştır.

Biyotransformasyon:
Lurasidon esas olarak CYP3A4 ile metabolize edilir. Başlıca biyotransformasyon yolları oksidatif N-dealkilasyon, norbornan halkasının hidroksilasyonu ve S-oksidasyondur. Lurasidon, iki aktif metabolite (ID-14283 ve ID-14326) ve aktif olmayan başlıca iki metabolite (ID-20219 ve ID-20220) metabolize edilir. *İn vitro* çalışmalara göre lurasidon, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP2E1 enzimlerinin substratı değildir. Lurasidon CYP1A2'nin bir substratı olmadığından, sigara içmenin lurasidonun farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Lurasidon ve metabolitleri ID-14283, ID-14326, ID-20219 ve ID-20220 yaklaşık olarak sırasıyla %11.4, %4.1, %0.4, %24 ve %11 serum radyoaktifliğine karşılık gelmektedir.

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

in vitro olarak, lurasidon, sitokrom P450 (CYP)1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4 enzimlerinin doğrudan veya zayıf (doğrudan veya zamana bağlı) (IC50>5,9 μM) inhibisyonunu göstermemiştir. Bu verilere dayanarak, lurasidonun CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP2E1'in substratları olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir. Dar bir terapötik aralığa sahip CYP3A4 substratları olan tıbbi ürünlerin uygulanması için bkz. bölüm 4.5.

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

Lurasidon, P-gp, BCRP ve OCT1'in *in-vitro* inhibitörüdür.

*İn vitro* çalışmalar lurasidonun OATP1B1 veya OATP1B3'ün bir substratı olmadığını, ancak muhtemelen P-gp ve BCRP'nin bir substratı olduğunu göstermektedir. *İn vitro* çalışmalar, lurasidonun klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ve BSEP taşıyıcılarını inhibe etmesinin beklenmediğini göstermektedir. Lurasidon, P-gp'nin klinik açıdan anlamlı bir inhibitörü değildir. Ancak BCRP'yi inhibe edebilir.

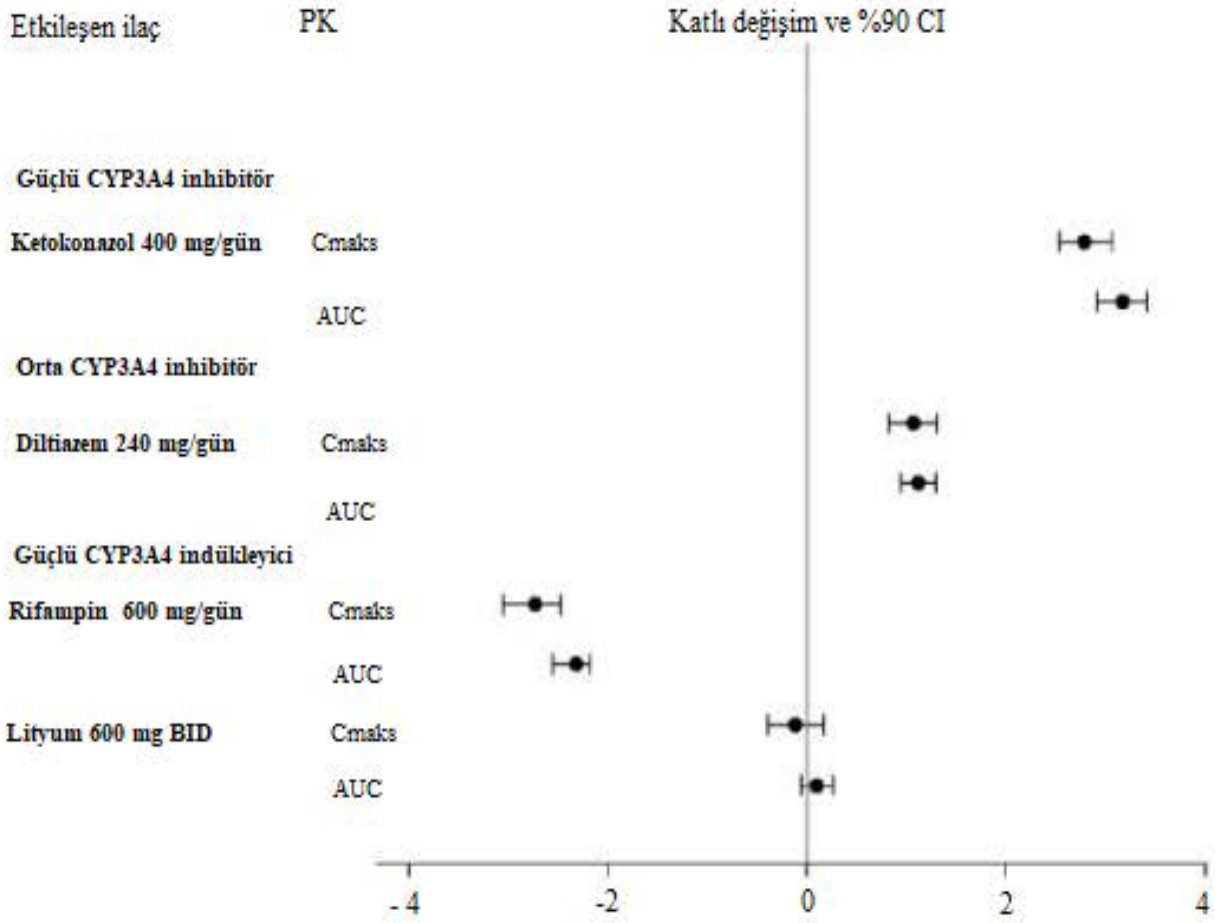
Eliminasyon:
Lurasidonun uygulanmasını takiben, eliminasyon yarı ömrü 20-40 saattir. Radyoaktivitenin idrar ve dışkı ile toplam atılımı yaklaşık %89 olup, tek bir [$^{14}$C]-işaretli lurasidon dozundan sonra ilacın yaklaşık %80'i dışkıda ve %9'u idrarda geri kazanılmıştır.
40 mg lurasidon uygulamasının ardından ortalama (%CV) görünür klirens 3902 (18,0) mL/dakika olarak kaydedilmiştir.

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

İlaç etkileşim çalışmaları
Diğer ilaçların lurasidon maruziyetine olan etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir. Bir popülasyon PK analizinde lityum 300-2400 mg/gün veya valproat 300-2000 mg/gün ile lurasidonun 6 haftaya kadar birlikte uygulanmasının lurasidon maruziyetine olan etkisinin minimum olduğu sonucuna varılmıştır.

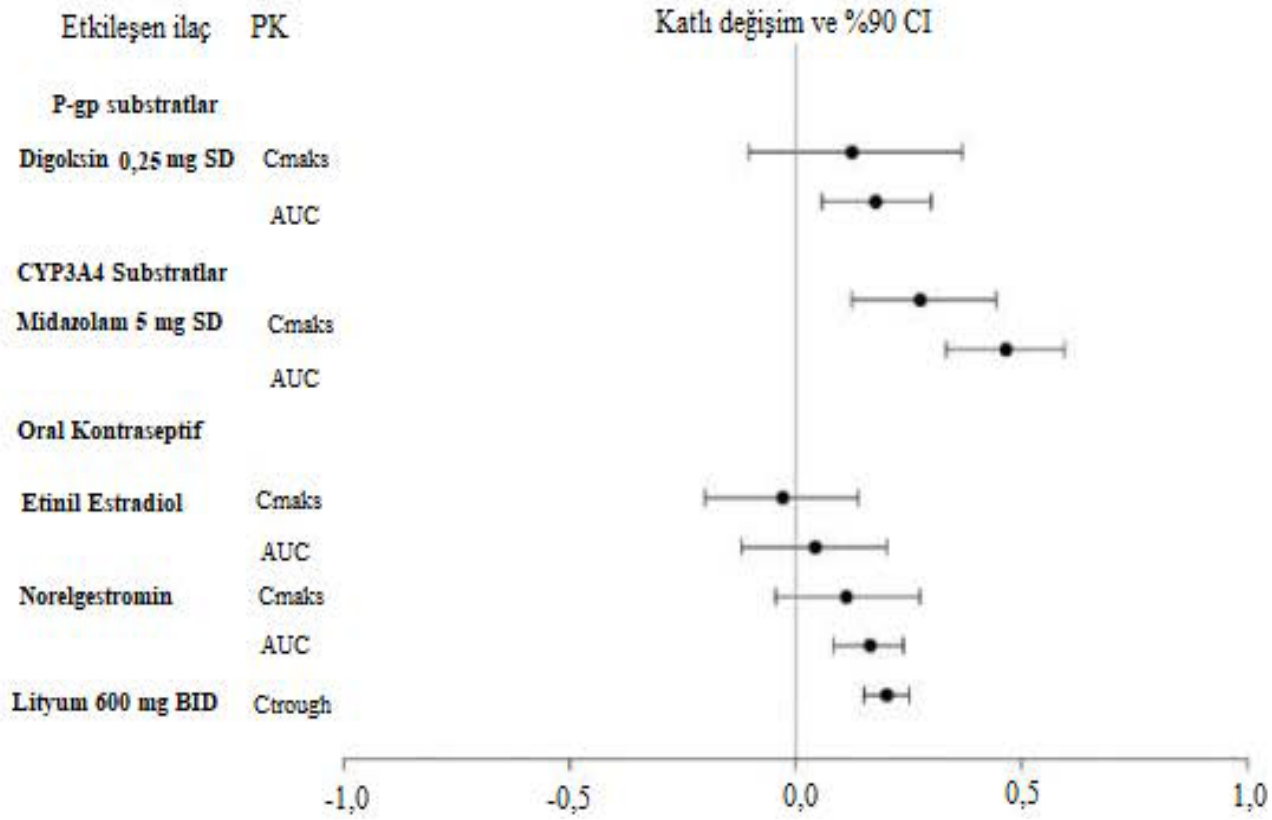
Lurasidonun diğer ilaçlara maruziyet üzerindeki etkileri ise Şekil 2'de özetlenmiştir. Bir popülasyon PK analizinde, lurasidonun lityum 300-2400 mg/gün veya valproat 300-2000 mg/gün ile birlikte uygulandığında lityum ve valproat maruziyetine olan etkisinin minimum olduğu sonucuna varılmıştır.

Şekil 1: Diğer ilaçların lurasidon farmakokinetiği üzerindeki etkisi




Tek başına lurasidona göre değişim

Şekil 2: Lurasidonun diğer ilaçlar üzerindeki etkisi




Tek başına interaktif ilaca göre değişim

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

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

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

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

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

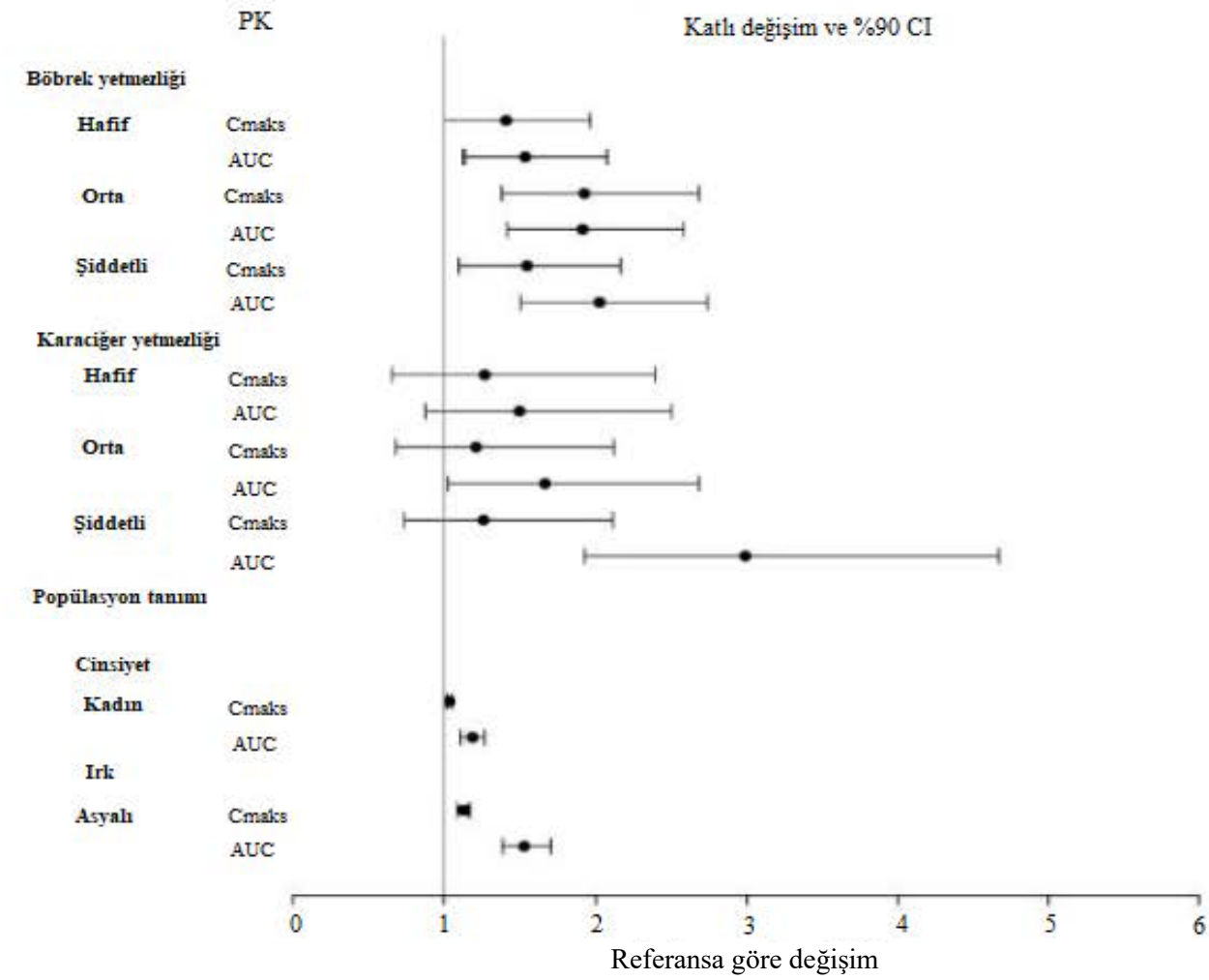
Irk:
Şizofenili hastalardaki bir popülasyon farmakokinetik analizde, lurasidonun farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Asyalı hastalarda Kafkas hastalarına kıyasla lurasidona maruziyetin 1.5 kat artığı bildirilmiştir.

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

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

Çocuklarda ve adolesan hastalarda (10 ila 17 yaş) lurasidon maruziyeti (yani, kararlı hal Cmaks ve AUC), vücut ağırlığına göre ayarlama yapılmaksızın, 40 ila 160 mg doz aralığında genel olarak yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur.

Şekil 3: Diğer hasta faktörlerinin lurasidon farmakokinetiği üzerindeki etkisi




Pazarlama sonrası deneyim:
Lurasidonun onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için, bunların sıklığını güvenilir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyeti ile bir neden-sonuç ilişkisi kurmak her zaman mümkün değildir.

Hipersensitivite reaksiyonları: Ürtiker, boğazda şişme, dilde şişme, dispne ve döküntü.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Hiponatremi

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

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

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

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

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

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

*Karsinojenez:* Lurasidon, 30, 100, 300 veya 650 mg/kg/gün oral doz uygulanan dişi farelerde malign meme bezi tümörü ve hipofiz bezi adenomu insidansını artırmıştır. En düşük doz, 160 mg/gün MRHD alan insanlardakine yaklaşık olarak eşit plazma seviyelerine (AUC) neden olmuştur. Erkek farelerde test edilen en yüksek doza kadar tümörlerde herhangi bir artış görülmemiş, bu da MRHD alan insanlardakinin 14 katı plazma seviyelerine (AUC) neden olmuştur.

Lurasidon, 12 ve 36 mg/kg/gün oral doz uygulanan dişi sıçanlarda meme bezi karsinomu insidansını artırmıştır: en düşük doz; 3 mg/kg/gün, MRHD alan insanlardakinin 0,4 katı plazma seviyelerine (AUC) neden olan etkisiz dozdur. Erkek sıçanlarda test edilen en yüksek doza kadar tümörlerde herhangi bir artış görülmemiş, bu da MRHD alan insanlardakinin 6 katı plazma seviyelerine (AUC) neden olmuştur.

Antipsikotik ilaçların kronik uygulamasını takiben kemirgenlerin meme ve hipofiz bezlerinde proliferatif ve/veya neoplastik değişiklikler gözlenmiştir ve bunların prolaktin aracılı olduğu düşünülmektedir.

*Mutajenez:* Lurasidon bir dizi *in vitro* ve *in vivo* test ile test edildiğinde mutasyona veya kromozomal sapmaya neden olmamıştır. Lurasidon Ames gen mutasyon testinde, Çin Hamster Akciğer (CHL) hücrelerinde ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus testinde mg/m$^2$

vücut yüzey alanı bazında 160 mg/gün MRHD'nin 61 katı olan 2000 mg/kg'a kadar negatif sonuç vermiştir.

*Fertilite bozukluğu:* Çiftleşmeden önceki 15 gün boyunca, çiftleşme döneminde ve gebeliğin ilk 7 günü boyunca oral yoldan 1,5, 15 ve 150 mg/kg/gün lurasidon uygulanan sıçanlarda östrus döngüsü düzensizlikleri görülmüştür. 160 mg/gün olan MRHD'nin ($mg/m^2$ bazında) yaklaşık 0,006 katı olan 0,1 mg/kg'lık en düşük dozda hiçbir etki görülmemiştir. Fertilite sadece en yüksek dozda azalmış, bu da 14 günlük ilaçsız bir dönemden sonra reverzibl olmuştur. Fertilitenin azalması açısından etkisiz doz, $mg/m^2$ bazında MRHD'ye yaklaşık olarak eşittir.

Lurasidon, çiftleşmeden önceki 64 ardışık gün boyunca ve çiftleşme dönemi boyunca $mg/m^2$ bazında MRHD'nin 9 katına kadar dozlarla oral olarak tedavi edilen erkek sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol
Prejelatinize nişasta
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin selüloz
Polivinilprolidon
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E 171)
Talk
Makrogol/PEG 8000

### 6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

### 6.3. Raf ömrü
24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 film kaplı tablet içeren Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ
GENVEON İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak-Sarıyer/İSTANBUL
Tel: 0 212 376 65 00
Faks: 0 212 213 53 24

**8. RUHSAT NUMARASI**
2023/290

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 31.07.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**