



# Latuda® 74 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latuda 74 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Lurasidonhydrochlorid entsprechend 74,5 mg Lurasidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Latuda 74 mg Filmtabletten: blass-grüne, ovale Filmtabletten mit 12 x 7 mm Durchmesser und Prägung „LD“

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Latuda ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für Lurasidon beträgt 37 mg einmal täglich. Es ist keine initiale Dosistitration erforderlich. Es wirkt in einem Dosisbereich von 37 bis 148 mg einmal täglich. Eine Erhöhung der Dosierung sollte sich nach ärztlichem Ermessen und dem klinischen Ansprechen richten. Die maximale Tagesdosis sollte 148 mg nicht überschreiten.

Patienten, die eine höhere Dosis als 111 mg einmal täglich erhalten und ihre Behandlung länger als drei Tage unterbrechen, sollten mit einer Dosis von 111 mg einmal täglich die Behandlung wieder beginnen und auf ihre optimale Dosis auftitriert werden. Bei allen anderen Dosierungen können die Patienten sofort mit ihrer vorherigen Dosis wieder starten und benötigen keine Auftitration.

#### Ältere Menschen

Für ältere Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $\text{CrCl} \geq 80 \text{ ml/min}$ ) gelten dieselben Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene mit normaler Nierenfunktion. Da ältere Patienten eine verringerte Nierenfunktion aufweisen können, können jedoch Dosisanpassungen entsprechend dem jeweiligen Funktionsstatus der Niere erforderlich sein (siehe unten: Eingeschränkte Nierenfunktion). Es sind nur begrenzte Daten für die Behandlung von älteren Patienten mit höheren Dosen von Lurasidon verfügbar. Es liegen keine Daten über die Behandlung von älteren Patienten mit 148 mg Lurasidon vor. Bei der Behandlung von Patienten  $\geq 65$  Jahren mit höheren Dosen von Lurasidon ist Vorsicht geboten.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich.

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{Creatinin-Clearance (CrCl)} \geq 30$  und  $< 50 \text{ ml/min}$ ), schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{CrCl} > 15$  und  $< 30 \text{ ml/min}$ ) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 18,5 mg und die Höchstdosis sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. Lurasidon sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist eine klinische Überwachung ratsam.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 18,5 mg. Die Höchstdosis sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 74 mg einmal täglich und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen 37 mg einmal täglich nicht überschreiten.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lurasidon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Dosisanpassung aufgrund von Interaktionen

In Kombination mit mäßigen CYP3A4-Inhibitoren wird eine Anfangsdosis von 18,5 mg empfohlen und die Höchstdosis von Lurasidon sollte 74 mg einmal täglich nicht überschreiten. In Kombination mit leichten bis mäßigen CYP3A4-Induktoren kann eine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Für starke CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren siehe Abschnitt 4.3.

### Umstellung zwischen Antipsychotika

Aufgrund unterschiedlicher pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Profile innerhalb der Gruppe der Antipsychotika ist eine klinische Überwachung erforderlich, wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.

### Art der Anwendung

Latuda Filmtabletten werden einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition von Lurasidon nach Einnahme auf nüchternen Magen signifikant geringer sein wird als nach Einnahme mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2).

Latuda Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden, um den bitteren Geschmack zu überdecken. Latuda Tabletten sollten jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, um die Compliance zu unterstützen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet. Eine engmaschige Überwachung sollte die antipsychotische Therapie von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

### Parkinson-Krankheit

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit können antipsychotische Arzneimittel die Symptome verschlechtern. Bei der Verordnung von Latuda für Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten die Ärzte daher die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen.

### Extrapyramidale Symptome (EPS)

Arzneimittel mit Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften gehen mit extrapyramidalen Nebenwirkungen, einschließlich Rigidity, Zittern, maskenartigem Gesicht, Dystonien, Hypersalivation, einer gesenkten Haltung und Gangstörungen einher. In Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie kam es nach Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu Placebo zu einem häufigeren Auftreten von EPS.

### Tardive Dyskinesie

Arzneimittel mit antagonistischer Wirkung am Dopaminrezeptor werden mit der Induktion von Spätdyskinesien in Verbindung gebracht, die durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts charakterisiert sind. Wenn Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen sämtlicher Antipsychotika, einschließlich Lurasidon, in Betracht gezogen werden.

### Herz-Kreislauf-Erkrankungen/QT-Verlängerung

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Verlängerung der QT-Zeit in der Familienanamnese oder Hypokaliämie verordnet wird und wenn Lurasidon in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die QT-Zeit verlängern können.

# Latuda® 74 mg Filmtabletten



## Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen können, sollte Lurasidon mit Vorsicht angewendet werden.

## Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)

In Verbindung mit Antipsychotika wurde über das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms berichtet, das durch Hyperthermie, Rigidität, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatin-Phosphokinase-Werte gekennzeichnet ist. Zusätzliche Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. In diesem Fall sind alle Antipsychotika, einschließlich Lurasidon, abzusetzen.

## Ältere Patienten mit Demenz

Lurasidon wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht.

## Gesamtmortalität

In einer Meta-Analyse von 17 kontrollierten klinischen Studien wiesen ältere Patienten mit Demenz, die mit anderen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin und Quetiapin, behandelt wurden, ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe auf.

## Schlaganfälle

Ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko zerebrovaskulärer Nebenwirkungen wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika, einschließlich Risperidon, Aripiprazol und Olanzapin beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Antipsychotika oder andere Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Lurasidon sollte bei älteren Patienten mit Demenz, die Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen, mit Vorsicht angewendet werden.

## Venöse Thromboembolien

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Lurasidon identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

## Hyperprolaktinämie

Lurasidon verursacht aufgrund einer Hemmung der Dopamin-D2-Rezeptoren einen Anstieg des Prolaktin-Spiegels.

## Gewichtszunahme

Bei Anwendung von atypischen Neuroleptika wurde Gewichtszunahme beobachtet. Eine klinische Überwachung des Gewichts wird empfohlen.

## Hyperglykämie

Seltene Fälle von Glucose-bedingten Nebenwirkungen, wie z. B. erhöhte Blut-Glucosewerte, wurden in klinischen Studien mit Lurasidon berichtet. Bei Diabetikern oder Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung ratsam.

## Orthostatische Hypotonie/Synkope

Lurasidon kann, vermutlich aufgrund seines  $\alpha$ 1-adrenergen Rezeptorantagonismus, orthostatische Hypotonie verursachen. Bei Patienten, die anfällig für Hypotonie sind, sollte eine Überwachung der orthostatischen Vitalparameter in Betracht gezogen werden.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Daher sollte Lurasidon bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden, außer wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Bei Anwendung an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit mäßiger und stark eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (Child-Pugh Class B und C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

## Interaktion mit Grapefruchtsaft

Grapefruchtsaft sollte während der Lurasidontherapie vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Da Lurasidon hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei Kombination mit anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Alkohol Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten, wenn Lurasidon zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Arzneimittel gegen Malaria (z. B. Mefloquin).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lurasidon und Grapefruchtsaft wurde nicht untersucht. Grapefruchtsaft hemmt CYP3A4 und kann die Serumkonzentration von Lurasidon erhöhen. Während der Behandlung mit Lurasidon sollte Grapefruchtsaft vermieden werden.

### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Lurasidon

Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 führen über dopaminerge und serotonerge Rezeptoren zum pharmakodynamischen Effekt. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

### CYP3A4-Inhibitoren

Die Anwendung von Lurasidon zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketocozonazol erhöhte die Exposition von Lurasidon und seinem aktiven Metaboliten ID-14283 entsprechend um das 9- und 6-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Arzneimitteln, die CYP3A4 mäßig hemmen (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil), kann die Exposition gegenüber Lurasidon erhöhen. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Diltiazem führen wahrscheinlich zu einer 2–5-fachen Erhöhung der Exposition von CYP3A4-Substraten.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Diltiazem (langsam freisetzende Formulierung), einem mäßigen CYP3A4-Inhibitor, führte zu einer 2,2- und entsprechend 2,4-fachen Erhöhung in der Exposition von Lurasidon und ID-14283 (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung einer schnell freisetzenden Formulierung von Diltiazem könnte zu einer stärkeren Erhöhung der Lurasidon-Exposition führen.

### CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon und starken CYP3A4-Induktoren [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)] (siehe Abschnitt 4.3) ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin ergab eine 6-fache Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit geringen (z. B. Armodafinil, Amprenavir, Aprepitant, Prednison, Rufinamid) oder mäßigen (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) Induktoren von CYP3A4 führt bei gleichzeitiger Anwendung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Anwendung der geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren voraussichtlich zu einer < 2-fachen Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Wenn Lurasidon zusammen mit geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren gegeben wird, muss die Wirkung von Lurasidon sorgfältig überwacht werden und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

### Transporter

Lurasidon ist *in vitro* ein P-gp- und BCRP-Substrat, die *in vivo*-Relevanz hierfür ist unklar. Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren kann die Exposition von Lurasidon erhöhen.

### Möglicher Einfluss von Lurasidon auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, führte zu einer < 1,5-fachen erhöhten Exposition von Midazolam. Eine Überwachung wird empfohlen, wenn Lurasidon und CYP3A4-Substrate, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite besitzen (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cispripid, Pimozid, Chinidin, Bepiridil oder Mutterkornalkaloide [Ergotamin, Dihydroergotamin]) gleichzeitig angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Digoxin (einem P-gp-Substrat) erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin nicht und die  $C_{max}$  nur leicht (1,3-fach), weshalb die Auffassung vertreten wird, dass Lurasidon zusammen mit Digoxin angewendet werden kann. Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des



# Latuda® 74 mg Filmtabletten

Effluxtransporters P-gp. Die klinische Relevanz einer intestinalen P-gp-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Gabe mit dem P-gp-Substrat Dabigatranetexilat kann zu erhöhten Dabigatran-Plasmakonzentrationen führen.

Lurasidon ist ein *in vitro*-Inhibitor des Effluxtransporters BCRP. Die klinische Relevanz einer intestinalen BCRP-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von BCRP-Substraten kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Lithium ließ darauf schließen, dass Lithium klinisch vernachlässigbare Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lurasidon besitzt, weshalb bei gleichzeitiger Anwendung mit Lithium keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich ist. Lurasidon hat keinen Einfluss auf die Lithium-Konzentrationen.

Eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen, die die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Lurasidon bei Patientinnen untersuchte, die orale kombinierte Verhütungsmittel wie Norgestimat und Ethinylestradiol erhielten, ergab, dass Lurasidon keine klinischen oder statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Verhütungsmittel oder die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) hat. Daher kann Lurasidon zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von

Lurasidon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und die postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lurasidon soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Neugeborene, die während des dritten Trimesters Antipsychotika (einschließlich Lurasidon) exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

### Stillzeit

Lurasidon wurde bei säugenden Ratten in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Lurasidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Lurasidon darf nur dann während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den zu stillenden Säugling rechtfertigt.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reihe von Auswirkungen auf die Fertilität, die hauptsächlich mit einer Erhöhung der Prolaktin-Konzentrationen in Zusammenhang stehen und als nicht relevant für die menschliche Fortpflanzung eingestuft werden (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lurasidon hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Lurasidon auf diese Fähigkeiten keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lurasidon wurde bei Patienten mit Schizophrenie in klinischen Studien bis zu 52 Wochen in Dosen von 18,5–148 mg und nach der Markteinführung untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (UAW) ( $\geq 10\%$ ) waren Akathisie und Schläfrigkeit, die bei Dosierungen bis zu 111 mg täglich, dosisabhängig auftraten.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die aus den gepoolten Daten erfassten, unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung gelistet. Die Häufigkeit der in klinischen Studien berichteten UAW wird in Häufigkeitskategorien tabellarisch dargestellt. Hierbei werden die nachfolgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie	Leukopenie****, Neutropenie****, Anämie****
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme	Appetitlosigkeit, erhöhter Serum-Glukose-Spiegel		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Agitiertheit, Angstzustände, Ruhelosigkeit	Alpträume, Katatonie		Suizidales Verhalten****, Panikattacken****, Schlafstörungen****
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie, Somnolenz*	Parkinsonismus**, Schwindel, Dystonie***, Dyskinesie	Lethargie, Dysarthrie		Krämpfe****
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Vertigo****
Herzerkrankungen			Tachykardie		Angina pectoris****, AV-Block ersten Grades****, Bradykardie****

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

# Latuda® 74 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Hitzewallungen, erhöhter Blutdruck		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Hypersalivation, trockener Mund, Schmerzen im Oberbauch, Magenbeschwerden	Blähungen		Durchfall****, Dysphagie****, Gastritis****
Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte Alanin-Ami- notransferase-Werte		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose		Hautausschlag****, Pruritus ****, Angioödem****
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rigidität der Skelett- muskulatur, Erhöhung der Krea- tinphosphokinase im Blut	Gelenksteife, Myalgie, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen	Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Serumkreatinin erhöht	Dysurie		Nierenversagen****
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelentzugs- syndrom des Neu- geborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse			erhöhte Prolaktin- spiegel im Blut		Brustvergröße- rung****, Brustschmerzen****, Galaktorrhoe ****, erektile Dysfunk- tion****, Amenorrhoe****, Dysmenorrhoe****
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Gangstörung		Während des klini- schen Entwicklungs- programms beob- achtete plötzliche Todesfälle, die einer zugrundeliegenden Herz-Kreislauf-Er- krankung zuzurech- nen sind****

\* Somnolenz umfasst Nebenwirkungen wie: Hypersomnie, Hypersomnolenz, Sedierung und Somnolenz

\*\* Parkinsonismus umfasst Nebenwirkungen wie: Bradykinesie, Zahnradphänomen, vermehrter Speichelfluss, extrapyramidale Störungen, Hypokinesie, Muskelrigidität, Parkinsonismus, psychomotorische Retardierung und Tremor

\*\*\* Dystonie umfasst Nebenwirkungen wie: Dystonie, okulogyrische Krise, oromandibuläre Dystonie, Zungenspasmus, Torticollis und Trismus.

\*\*\*\* UAW, die in kontrollierten und unkontrollierten Phase-2- und 3-Studien berichtet wurden; das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist jedoch zu niedrig, um die Häufigkeit zu schätzen.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Ereignisse von besonderem Interesse für die Wirkstoffklasse

**Extrapyramidale Symptome (EPS):** In den Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien betrug die Häufigkeit der berichteten Ereignisse mit Bezug auf EPS, ausgenommen Akathisie und Ruhelosigkeit, bei mit Lurasidon behandelten Probanden 13,5 % gegenüber 5,8 % bei den mit Placebo behandelten Probanden. Die Inzidenz von Akathisie bei mit Lurasidon behandelten Probanden betrug 12,9 % versus 3,0 % bei den mit Placebo behandelten Probanden.

**Dystonie:** Symptome der Dystonie, verlängerte anormale Muskelkontraktionen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Spasmus der Nackenmuskulatur, der manchmal zu einem Engegefühl im Hals führen kann, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Zungenprotusion. Obwohl diese Symptome bereits bei niedrigen Dosierungen auftreten können, treten sie häufiger und mit größerem Schweregrad, stärkerer Ausprägung und höheren Dosen von Antipsychotika der ersten Generation auf. Ein erhöhtes Risiko für eine akute Dystonie wird bei

Männern und jüngeren Altersgruppen beobachtet.

**Venöse Thromboembolien:** Es wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fälle von Lungenembolie und Fälle von tiefer Beinvenenthrombose unter der Behandlung mit Antipsychotika berichtet – Häufigkeit unbekannt.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-





# Latuda® 74 mg Filmtabletten

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Lurasidon; daher sollten im Falle einer Überdosierung geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet und der Patient bis zur Erholung ärztlich engmaschig beaufsichtigt und überwacht werden.

Es ist sofort mit einer Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion mit kontinuierlicher Ableitung des EKGs im Hinblick auf mögliche Arrhythmien zu beginnen. Wenn eine antiarrhythmische Therapie verabreicht wird, besitzen Disopyramid, Procainamid und Chinidin bei Patienten mit einer akuten Überdosis Lurasidon ein theoretisches Risiko für eine QT-Verlängerung. Ebenso können die alpha-blockierenden Eigenschaften von Betylium möglicherweise die Wirkung von Lurasidon additiv verstärken, was zu problematischen Hypotonien führen kann.

Hypotonie und Kreislaufkollaps sind mit entsprechenden geeigneten Maßnahmen zu behandeln. Adrenalin und Dopamin oder andere Sympathomimetika mit beta-stimulierender Aktivität sollten nicht verwendet werden, da eine beta-Stimulation bei einer durch Lurasidon induzierten alpha-Blockade eine bestehende Hypotonie verschlechtern kann. Bei schwerwiegenden extrapyrami-

dalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden.

Eine Magenspülung (nach Intubation, falls der Patient nicht bei Bewusstsein ist) und die Gabe von Aktivkohle in Kombination mit einem Laxans sind ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Die Möglichkeit von Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen oder dystonen Reaktionen im Kopf- und Nackenbereich nach einer Überdosierung birgt bei induziertem Erbrechen ein Aspirationsrisiko.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika. ATC-Code: N05AE05

#### Wirkmechanismus

Lurasidon ist ein selektiver Inhibitor dopaminerger und monoaminerger Effekte. Lurasidon bindet stark an dopaminerge D2- und serotonerge 5-HT<sub>2A</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren mit einer hohen Bindungsaffinität von 0,994, 0,47 bzw. 0,495 nM. Es blockiert auch  $\alpha$ 2c-adrenerge Rezeptoren und  $\alpha$ 2a-adrenerge Rezeptoren mit einer Bindungsaffinität von 10,8 bzw. 40,7 nM. Lurasidon besitzt auch einen partiellen Agonismus am 5HT-1A-Rezeptor mit einer Bindungsaffinität von 6,38 nM. Lurasidon bindet nicht an cholinerge oder muskarinerge Rezeptoren. Der Wirkmechanismus des selteneren aktiven Metaboliten von Lurasidon ID-14283 entspricht dem von Lurasidon.

Bei Gabe von Lurasidon in Dosierungen von 9 bis 74 mg (10–80 mg Lurasidonhydro-

chlorid) an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D2/D3-Rezeptor-Liganden, im Nucleus caudatus, im Putamen und im ventralen Striatum.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In den relevanten klinischen Wirksamkeitsstudien wurde Lurasidon mit Dosen von 37–148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40–160 mg Lurasidonhydrochlorid) verabreicht.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Lurasidon bei der Behandlung von Schizophrenie wurde in fünf multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, 6-wöchigen Studien an Probanden, welche die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe (DSM-IV) für Schizophrenie erfüllten, nachgewiesen. Die Dosierungen von Lurasidon variierten über die fünf Studien hinweg und reichten von 37 bis 148 mg Lurasidon (äquivalent zu 40–160 mg Lurasidonhydrochlorid) einmal täglich. In den Kurzzeit-Studien wurde der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit als die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 des PANSS-Gesamt-Scores (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia) festgelegt. Die PANSS ist eine validierte, mehrere Abschnitte umfassende Skala, bestehend aus fünf Subskalen zur Beurteilung positiver Symptome, negativer Symptome, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Erregung und Angst/Depression. Lurasidon zeigte in Phase-3-Studien eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). Lurasidon

Tabelle 2

Schizophrenie-Studien: Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) Gesamt-Score – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 – MMRM für die Studien D1050229, D1050231 und D1050233: Intent-to-Treat-Analyse

Statistische Ergebnisse der Studie	Placebo	Lurasidondosis (b)(c)				Aktive Kontrolle (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Studie D1050229	n = 124	n = 121	n = 118	n = 123	–	–
Baseline-Mittelwert (SD)	96,8 (11,1)	96,5 (11,6)	96,0 (10,8)	96,0 (9,7)	–	–
LS – Mittlere Veränderung (SE)	–17,0 (1,8)	–19,2 (1,7)	–23,4 (1,8)	–20,5 (1,8)	–	–
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	–	–2,1 (2,5)	–6,4 (2,5)	–3,5 (2,5)	–	–
p-Wert	–	0,591	0,034	0,391	–	–
Studie D1050231	n = 114	n = 118	–	n = 118	–	n = 121
Baseline-Mittelwert (SD)	95,8 (10,8)	96,6 (10,7)	–	97,9 (11,3)	–	96,3 (12,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	–16,0 (2,1)	–25,7 (2,0)	–	–23,6 (2,1)	–	–28,7 (1,9)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	–	–9,7 (2,9)	–	–7,5 (3,0)	–	–12,6 (2,8)
p-Wert	–	0,002	–	0,022	–	< 0,001
Studie D1050233	n = 120	–	n = 125	–	n = 121	n = 116
Baseline-Mittelwert (SD)	96,6 (10,2)	–	97,7 (9,7)	–	97,9 (11,8)	97,7 (10,2)
LS – Mittlere Veränderung (SE)	–10,3 (1,8)	–	–22,2 (1,8)	–	–26,5 (1,8)	–27,8 (1,8)
Behandlungsunterschied vs. Placebo						
Schätzung (SE)	–	–	–11,9 (2,6)	–	–16,2 (2,5)	–17,5 (2,6)
p-Wert	–	–	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001

(a) 15 mg Olanzapin in Studie D1050231, Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) 600 mg in Studie D1050233. N ist die Anzahl der Teilnehmer nach der Modellschätzung.

(b) Die p-Werte für Lurasidon vs. Placebo wurden für multiple Vergleiche angepasst. Die p-Werte für Olanzapin und Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) vs. Placebo wurden nicht angepasst.

(c) Lurasidondosen von 37, 74, 111 und 148 mg sind äquivalent zu 40, 80, 120 und 160 mg Lurasidonhydrochlorid.

# Latuda® 74 mg Filmtabletten



zeigte bereits ab Tag 4 einen signifikanten Unterschied zu Placebo. Zusätzlich war Lurasidon beim zweiten vordefinierten sekundären Endpunkt der CGI-S-Skala (Clinical Global Impression – Severity) gegenüber Placebo überlegen. Die Wirksamkeit wurde auch in einer sekundären Analyse des Ansprechens auf die Behandlung (definiert als Verringerung um  $\geq 30\%$  gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt-Scores) bestätigt.

In den Kurzzeitstudien konnte keine konsistente Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet werden.

Die Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung mit Lurasidon (37 bis 148 mg einmal täglich äquivalent zu 40–160 mg Lurasidonhydrochlorid) wurde in einer 12-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) (200 bis 800 mg einmal täglich) gezeigt. Lurasidon war Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette) bezüglich der Zeit bis zum Schizophrenie-Rezidiv nicht unterlegen. Lurasidon zeigte beim Körpergewicht und beim Body-Mass-Index einen kleinen Anstieg vom Ausgangswert bis Monat 12 [Mittelwert (SD): 0,73 (3,36) kg und 0,28 (1,17) kg/m<sup>2</sup>]. Verglichen wurde es mit Quetiapin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardtablette): 1,23 (4,56) kg und 0,45 (1,63) kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt hatte Lurasidon einen vernachlässigbaren Effekt auf das Gewicht und andere metabolische Parameter wie Gesamt-Cholesterin, Triglyceride und Glukose-Werte.

In einer Langzeitsicherheitsstudie wurden klinische stabile Patienten mit 37–111 mg Lurasidon (entsprechend 40–120 mg Lurasidonhydrochlorid) oder 2–6 mg Risperidon behandelt. In dieser Studie lag die Rezidivrate nach 12 Monaten unter Lurasidon bei 20 % und unter Risperidon bei 16 %. Diese Differenz näherte sich statistischer Signifikanz, aber erreichte diese nicht.

In einer Langzeitstudie, die die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zeigen sollte, war Lurasidon wirksamer als Placebo bei der Kontrolle der Symptome und der Verzögerung eines Rezidivs der Schizophrenie. Nach der Behandlung einer akuten Episode und Stabilisierung mit Lurasidon für mindestens 12 Wochen, wurden die Patienten in einer doppelblinden Studie randomisiert, in der sie entweder mit Lurasidon oder mit Placebo bis zu einem Rezidiv der Schizophreniesymptome weiterbehandelt wurden. In der primären Analyse der Zeit bis zum Rezidiv, in der Patienten ohne Rezidiv ausgeschieden sind, wurden diese Patienten zum Zeitpunkt des Ausscheidens ausgewertet. Patienten, die Lurasidon erhielten, zeigten eine signifikant längere Zeit bis zu einem Rezidiv, im Vergleich zu Patienten unter Placebo ( $p = 0,039$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu Woche 28 lag bei 42,2 % für Lurasidon und bei 51,2 % für Placebo. Die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruchs aus beliebigem Grund zu Woche 28 lag bei 58,2 % für Lurasidon und bei 69,9 % für Placebo ( $p = 0,072$ ).

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lurasidon eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen

zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Lurasidon erreicht nach ungefähr 1–3 Stunden seine Serumhöchstkonzentrationen.

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme veränderten sich die mittlere  $C_{max}$  und die AUC von Lurasidon etwa um das 2- bis 3-Fache und das 1,5- bis 2-Fache, gegenüber der Einnahme auf nüchternen Magen.

### Verteilung

Nach Gabe von 37 mg Lurasidon (äquivalent zu 40 mg Lurasidonhydrochlorid) betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 6000 l. Lurasidon wird in hohem Maße ( $\sim 99\%$ ) an Serumproteine gebunden.

### Biotransformation

Lurasidon wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich über oxidative N-Dealkylierung, Hydroxylierung des Norbornanrings und S-Oxidierung.

Lurasidon wird in zwei aktive Metaboliten (ID-14283 und ID-14326) und zwei nicht-aktive Metaboliten (ID-20219 und ID-20220) metabolisiert.

Lurasidon selbst und seine vier Metaboliten ID-14283, ID-14326, ID-20219 und ID-20220 haben an der im Serum gemessenen Radioaktivität einen Anteil von 11,4; 4,1; 0,4; 24 und 11 %.

CYP3A4 ist das entscheidende Enzym zur Metabolisierung des aktiven Metaboliten ID-14283. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 wirken beide an den pharmakodynamischen Effekten der dopaminergen und serotonergen Rezeptoren mit.

Basierend auf *in vitro* Studien ist Lurasidon kein Substrat der CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2A6-, CYP4A11-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- oder CYP2E1-Enzyme.

Lurasidon ist ein *in vitro* Substrat der Efflux-Transporter P-Gp und BCRP. Lurasidon unterliegt keinem aktiven Aufnahmetransport durch OATP1B1 oder OATP1B3.

Lurasidon ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP und OCT1 (siehe Abschnitt 4.5). Basierend auf *in vitro* Daten ist nicht zu erwarten, dass Lurasidon ein klinisch relevantes, hemmendes Potential auf die Transporter OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K oder BSEP hat.

### Elimination

Nach Verabreichung von Lurasidon liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 20–40 Stunden. Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Dosis wurden ca. 67 % der Dosis in den Fäzes und 19 % im Urin nachgewiesen. Im Urin wurden vorwiegend mehrere Metaboliten und nur eine minimale renale Ausscheidung des ursprünglichen Wirkstoffs nachgewiesen.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Lurasidon verhält sich innerhalb eines täglichen Dosisbereichs

von 18,5 mg bis 148 mg (äquivalent zu 20–160 mg Lurasidonhydrochlorid) proportional zur Dosis. Steady-State-Konzentrationen von Lurasidon werden innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Lurasidon-Behandlung erreicht.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### Ältere Menschen

Es liegen nur begrenzte Daten für gesunde Probanden  $\geq 65$  Jahre vor. Die erhobenen Daten zeigen eine vergleichbare Exposition wie bei Personen in einem Alter unter 65 Jahren. Jedoch kann eine erhöhte Exposition bei älteren Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion erwartet werden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh Klassen A, B und C erhöht und resultieren in einer um das 1,5-, 1,7- bzw. 3-fach höheren Exposition.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Serum-Konzentrationen von Lurasidon sind bei gesunden Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung erhöht und zeigen eine 1,5-, 1,9- bzw. 2,0-fach erhöhte Exposition auf. Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz ( $CrCl < 15$  ml/min) wurden nicht untersucht.

#### Geschlecht

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine geschlechtsspezifischen klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen.

#### Ethnische Zugehörigkeit

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen. Es wurde festgestellt, dass die asiatischen Probanden eine 1,5-fach erhöhte Lurasidon-Exposition im Vergleich zu Kaukasiern aufwiesen.

#### Rauchen

Aus *in vitro*-Studien mit Enzymen der menschlichen Leber geht hervor, dass Lurasidon kein Substrat von CYP1A2 ist; Rauchen sollte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lurasidon haben.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen. Die Hauptbefunde der an Ratten, Hunden und Affen durchgeführten Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon waren zentral vermittelte endokrine Veränderungen infolge des Anstiegs der Serum-Prolaktinwerte. Bei weiblichen Ratten zeigten sich in Langzeitstudien mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen auf die Knochen, Nebennieren und die reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können. Bei Hunden zeigten sich in einer Langzeitstudie mit wiederholter Gabe von Lurasidon Auswirkungen



# Latuda® 74 mg Filmtabletten

auf die männlichen und weiblichen reproduktiven Gewebe, die mit den hohen Serum-Prolaktinwerten in Verbindung gebracht werden können.

Bei Ratten hatte Lurasidon keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Reproduktion bei oralen Dosen von 150 bzw. 0,1 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid oder auf die frühe Embryonalentwicklung bei einer oralen Dosis von 15 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid.

Eine Fertilitätsstudie bei weiblichen Ratten führte bei  $\geq 1,5$  mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid zu einem längeren Östruszyklus und einer verzögerten Kopulation, während die Kopulations- und Fruchtbarkeit-Indizes und die Anzahl der Corpora lutea, der Nidationen und der lebenden Föten bei 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid abnahmen. Diese Effekte wurden durch die Hyperprolaktinämie nach Lurasidon-Behandlung verursacht, die den Östruszyklus und das Kopulationsverhalten sowie die Aufrechterhaltung des Corpus luteum bei weiblichen Ratten beeinflusst, was zu einer Abnahme bei den Nidationen und der Anzahl lebender Feten führt. Diese Prolaktin-Effekte werden für die menschliche Fortpflanzung als nicht relevant eingestuft.

Eine Einzeldosis von 10 mg/kg Lurasidonhydrochlorid führte bei trächtigen Ratten zu einer fetalen Exposition. In einer Dosisfindungsstudie bei trächtigen Ratten verursachten 150 mg/kg/Tag Lurasidonhydrochlorid eine fetale Wachstumsretardierung ohne Anzeichen von Teratogenität. Lurasidon war bei Ratten oder Kaninchen bei einer vergleichbaren Exposition oder unterhalb der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen (148 mg Lurasidon äquivalent zu 160 mg Lurasidonhydrochlorid) nicht teratogen.

Lurasidon ist bei Ratten während der Säugetzeit in die Milch übergegangen.

In einer Reihe von Tests zeigte Lurasidon keine Genotoxizität. In Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten wurden Tumore der Brustdrüse und/oder der Hypophyse beobachtet, die am ehesten durch die erhöhten Prolaktin-Spiegel im Blut erklärbar sind. Diese Befunde werden bei Nagetieren, die mit antipsychotischen Arzneimitteln mit Dopamin-D2-blockierender Wirkung behandelt werden, häufig beobachtet und gelten als Nagetier-spezifische Wirkungen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern  
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)  
vorverkleisterte Stärke  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Hydromellose 2910 (E 464)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

Tablettenüberzug:  
Hydromellose 2910 (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 8000  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Indigocarmin (E 132)  
Carnaubawachs (E 903)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packungen enthalten 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 oder 98 x 1 Tabletten in Aluminium/Aluminium perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/913/015-021

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. März 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Telefon: 0800 8253325  
Telefax: 0800 8253329  
E-Mail: [medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Artikel-Nr.: 1107100398

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt